

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Melle HUGON Nicole
née le 2.5.1944 à Paris (14°)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ASPECTS METHODOLOGIQUES DE LA PHARMACOLOGIE DE L'HYPOXIE
AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Président : M. LECHAT - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Melle HUGON Nicole

née le 2.5.1944 à Paris (14°)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ASPECTS METHODOLOGIQUES DE LA PHARMACOLOGIE DE L'HYPOXIE
AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Président : M. LECHAT - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THÈSE

par

DOCTEUR EN MÉDECINE

(spécialité de ...)

Monsieur le Docteur

Docteur en Médecine

Université et Faculté de Médecine de Paris



ASPECTS MÉTHODOLOGIQUES DE LA PHARMACOLOGIE DE L'HYPER-
TENSION DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Paris, M. Néchet - 1970

A MA GRAND MERE

A MES PARENTS

A MON FRERE

A Monsieur le Professeur LECHAT

Qui nous a fait le très grand honneur
de nous accueillir dans son laboratoire
et d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur STREICHENBERGER

Qui nous a enseigné les grands principes
de la recherche : enthousiasme et persé-
vérance.

En témoignage de notre attachement et de
notre vive reconnaissance pour la bienveil-
lance avec laquelle il a bien voulu guider
notre travail.

A Monsieur le Docteur BOISMARE

A Monsieur LAURESSERGUES

En remerciement pour les conseils et
l'aide qu'ils nous ont apportés au
cours de ce travail.

A Mademoiselle MICHELI et Madame JOSSO

En souvenir de leur concours précieux
et toujours amical.

I N T R O D U C T I O N

L'abord pharmacologique des problèmes posés par les réactions de l'organisme humain ou animal à une hypoxie quel qu'en soit le type, la sévérité ou la durée, est fort délicat, et si, sur le plan physiologique ou biochimique, les travaux sont très nombreux, il n'en est pas de même pour la pharmacologie.

En effet, on trouve dans la littérature un nombre important de publications, certaines très anciennes, où sont étudiées avec des moyens divers les modifications physiologiques entraînées par une hypoxie.

En 1777, LAVOISIER découvre l'oxygène et son rôle chez l'être vivant, et publie ses "Expériences sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air en passant par leur poumon". (37).

Dès la fin du 18ème siècle, lors des premières ascensions en ballons, le manque d'oxygène est mis en cause dans les troubles observés chez les aéronautes.

Un siècle plus tard, Paul BERT commence une étude physiologique des effets des variations de la pression barométrique sur les organismes vivants (5). Puis l'apparition de l'aviation implique la parfaite connaissance de la physiologie de l'altitude et, dès lors, nombreux sont les travaux concernant ces problèmes.

De même, le mécanisme intime de certaines réponses physiologiques à l'hypoxie a été étudié, que ce soit au cours d'une agression aiguë ou à l'opposé lors d'une hypoxie chronique à laquelle progressivement l'organisme s'adapte.

Sur le plan de la pharmacologie, la matière est moins riche tant dans les méthodes d'étude que dans les produits utilisés. Cependant ce domaine ne manque pas d'intérêt d'autant qu'en pathologie humaine maintes affections sont génératrices d'hypoxie, à commencer par toutes les insuffisances respiratoires ou les désordres cardio-vasculaires.

La recherche pharmacologique s'est donc attachée à découvrir des produits non seulement susceptibles de limiter les effets néfastes de l'altitude mais encore de protéger les malades vis à vis des troubles hypoxiques inhérents à l'affection en cause.

Pour notre part, intéressés par les effets de l'hypoxie au niveau du système nerveux central, nous avons essayé ici de répertorier les méthodes utilisables pour l'expérimentation pharmacologique dans le domaine du système nerveux central et les produits efficaces vis à vis des effets de l'hypoxie à ce niveau.

Malheureusement en ce qui concerne les méthodes d'études utilisables en pharmacologie, on se heurte très vite à un écueil important : il est difficile de reproduire successivement sur un même animal deux agressions anoxiques dont les conséquences fonctionnelles soient identiques. Le problème de la réponse témoin est d'emblée posée. De plus, au niveau du système nerveux central, les effets mesurables de l'hypoxie

n'apparaissent souvent que lors d'agressions très importantes qui laissent peu de chance aux médicaments d'agir.

Dans le domaine des produits utilisables pour une étude pharmacologique au niveau du système nerveux central, il se pose le problème des substances de référence. En effet, les réactions réflexes de l'organisme vis à vis d'une agression hypoxique ont été étudiées à l'aide de réactifs pharmacologiques classiques : sympathomimétiques, parasympatholytiques.... Beaucoup de recherches ont été faites sur des corps chimiques éventuellement protecteurs de l'organisme contre les effets de l'hypoxie, mais les résultats publiés ne permettent pas le choix d'une substance réellement active.

Enfin de plus en plus, apparaissent en thérapeutique, des médicaments proposés pour lutter contre les insuffisances vasculaires cérébrales, forme d'hypoxie relative au niveau du système nerveux central, mais les études pharmacologiques portent ici sur les effets vasculaires périphériques, l'appréciation d'une action sur le système nerveux central étant laissée au clinicien.

Notre travail est divisé en deux parties :

* Dans une première partie, nous étudions brièvement les conséquences physiologiques de l'hypoxie chez l'Homme et chez l'animal, avant d'entreprendre une étude critique des différentes techniques utilisées et des résultats pharmacologiques obtenus.

* Dans une seconde partie, nous exposons d'abord les résultats obtenus avec des hypnotiques, réputés protecteurs vis-à-vis

de l'hypoxie, au moyen de quelques méthodes classiques ; puis, avec l'une d'elles d'autres produits sont essayés.

Enfin, nous exposons une technique simple permettant de mettre en évidence chez le petit animal le retentissement sur le système nerveux central d'une hypoxie modérée compatible avec la survie.

PREMIERE PARTIE

A- DEFINITIONS

Au terme d'anoxie qui désigne un manque total d'oxygène, on préférera celui d'hypoxie qui implique seulement un apport insuffisant d'oxygène aux tissus.

Quant au terme d'asphyxie, il doit être employé lorsque à une hypoxie, s'ajoute une augmentation de la pression partielle de CO_2 dans le sang et dans les tissus.

VAN LIERE, dans "Hypoxia" nous donne, tirée du "Handbook of Respiration" une classification extrêmement complète des différents types d'hypoxie, puis il propose la classification très simplifiée suivante : (70, p. 5-11).

1- Hypoxie de type anoxique ou hypoxémie :

Dans ce type d'hypoxie, il y a défaut d'oxygène dans le sang artériel avec une pression partielle en oxygène basse.

L'hémoglobine n'est pas complètement saturée.

L'exemple en est l'hypoxie d'altitude liée à la diminution de la pression partielle d'oxygène de l'air.

2- Hypoxie de type "anémique" :

La pression partielle d'oxygène dans le sang artériel est normale mais il y a une quantité d'oxyhémoglobine insuffisante.

Ce type d'hypoxie survient après hémorragie ou bien à la suite d'une intoxication par l'oxyde de carbone. Dans ce dernier cas, une partie de l'hémoglobine est transformée en carboxyhémoglobine.

3- Hypoxie de type circulatoire ("stagnant hypoxia")

Le sang artériel contient une quantité convenable d'oxygène sous une pression normale mais celui-ci n'est pas délivré aux tissus de façon suffisante. Le débit sanguin est diminué, voire aboli en cas d'ischémie complète.

4- Hypoxie de type histotoxique :

Les cellules des différents tissus sont devenues incapables d'utiliser l'oxygène qui leur est fourni à une pression normale, avec une quantité d'hémoglobine normale et saturée.

B- RAPPEL DE PHYSIOLOGIE

I/ ACTION DE L'HYPOXIE AIGUE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

De tous les tissus de l'organisme, le tissu nerveux est celui qui est le plus sensible au manque d'oxygène. La privation en oxygène ne peut excéder quelques minutes sans provoquer des lésions irréversibles.

L'hypoxie entraîne une augmentation du débit cérébral. (KETY et SCHMIDT). Cette augmentation est de l'ordre de 50 % pour un sujet respirant une atmosphère ne contenant que 10 % d'oxygène. Cette action est due au fait que l'hypoxie provoque à la fois une élévation tensionnelle (par action centrale) et une chute de la résistance vasculaire cérébrale par effet dilatateur direct sur la fibre vasculaire.

Les propriétés vasomotrices du CO_2 sont encore plus évidentes. La présence de 5 à 7 % de CO_2 dans l'atmosphère inspirée augmente le débit cérébral de 100 %. Cette action est la résultante d'un double mécanisme : action vasoconstrictrice centrale réflexe qui est faible au niveau des vaisseaux cérébraux, et action vaso dilatatrice directe prédominante.

Enfin, l'acidose augmente aussi le débit cérébral par vaso-dilatation.

De nombreuses expériences ont été menées depuis le début de ce siècle pour distinguer la sensibilité des différents tissus nerveux à l'hypoxie. DRINKER en 1938 avait établi des tableaux de temps de survie de différents tissus nerveux totalement privés d'apport sanguin, et de la capacité des centres

à supporter l'absence d'apport d'oxygène. Le cortex est de loin le plus sensible à l'anoxie alors que les centres respiratoires et vasomoteurs sont très résistants.

Nombreuses aussi sont les études histologiques et biochimiques au niveau du cerveau. Elles ne seront pas détaillées ici.

* Action de l'hypoxie sur les centres bulbaires :

Ces actions sont particulièrement nettes sur les centres respiratoires et vasomoteurs comme nous le verrons plus loin.

D'autres effets ont été décrits au niveau des centres du vomissement et de la régulation thermique - on sait que l'hypoxie d'altitude peut provoquer des vomissements par un mécanisme mal connu.

L'action de l'hypoxie au niveau de la régulation thermique n'est pas non plus très claire : l'hypoxie entraîne habituellement une diminution de la température rectale et de la consommation globale d'oxygène. Mais cette action subit de grandes variations selon l'espèce animale, la température ambiante, le degré d'hypoxie.

Deux explications peuvent être données de ces faits :

1- L'hypothermie et la diminution de la consommation d'oxygène ne sont pas la conséquence d'un effet spécifique de l'hypoxie mais d'une limitation de la capacité de l'organisme à utiliser l'oxygène de l'atmosphère.

2- Ces modifications résultent d'une détérioration de la régulation thermique hypothalamique.

On note d'ailleurs (MILLER - 41, 42), qu'au cours d'une hypoxie ou d'une asphyxie, il y a disparition des réactions normales au froid (frisson thermique ...), ce qui tendrait à prouver l'action directe de l'hypoxie sur la régulation thermique centrale.

De toute façon, il faut reconnaître que ces effets sur les centres bulbaires ne peuvent être dissociés des effets de l'hypoxie sur les centres supérieurs, hypothalamus et cortex, qui exercent eux mêmes un contrôle de ces centres bulbaires.

* Action de l'hypoxie aiguë sur le psychisme :

Dans certaines conditions, l'hypoxie peut être telle qu'apparaît une perte de conscience brutale sans prodromes. C'est le cas des intoxications par les nappes de méthane (dans les mines) ou par l'oxyde de carbone.

Pour une hypoxie moins sévère, on assiste à un tableau qui rappelle celui de l'intoxication éthylique. Chez l'Homme, les premiers symptômes sont des céphalées, une confusion, une asthénie et des troubles de la coordination. Il existe souvent au premier abord un épisode d'euphorie accompagné d'auto-satisfaction et de confiance en soi. Parfois le sujet présente des manifestations insolites telles qu'une hilarité, des cris ou des pleurs.

Après un certain temps, la stimulation initiale fait place à une dépression. Le caractère devient morose et désagréable, le sujet querelleur et violent.

L'hypoxie affecte précocément les centres supérieurs, émoussant la sensibilité, provoquant une perte du bon sens et de l'esprit critique.

Pourtant le sujet a l'impression d'avoir l'esprit particulièrement clair. En dépit de cela, il perd tout sens du danger, continue son activité initiale et, bien souvent, suit une idée fixe dont il ne veut pas dévier. Il est incapable de prendre l'initiative qui pourrait le sauver.

L'hypoxie, si elle est suffisamment intense, peut laisser des séquelles dont l'importance est variable, allant de simples oublies qui finiront par disparaître, à des désordres intellectuels plus graves.

Toutes ces constatations sont le fait d'études sur l'homme en haute altitude, en altitude simulée, ou respirant un mélange gazeux hypoxique :

En 1918, DUNLAP (in 70) constate chez les aviateurs que les premiers effets de l'hypoxie portent sur la coordination et l'attention. La sensibilité et la perception restent normales tant que l'hypoxie ne restreint pas l'aptitude du sujet à être attentif aux stimuli. Il n'y a pas de ralentissement des réactions simples.

En 1928, TANAKA (in 70) travaille avec un caisson à dépression en faisant passer des tests psychiques à des volontaires : calcul mental, mémoire, épreuves de tri. Il remarque :

- que l'hypoxie diminue à la fois les possibilités de travail mental et physique ;
- que les effets sont très différents selon l'altitude choisie,
- que l'hypoxie agit principalement sur le travail mental et sur la qualité de celui-ci,
- que l'altitude critique pour l'apparition de modifications est habituellement d'environ 4570 m (428 mmHg).

En 1932, Mac FARLAND (in 70) utilise un spiromètre avec mélanges gazeux pauvres en oxygène. Les réponses sensorielles et motrices, dit-il, ne sont touchées que pour des hypoxies sévères (8,87 % O_2), la vision en premier lieu, l'audition en dernier. D'autres auteurs ont fait les mêmes constatations : la perte de l'accommodation et de l'acuité visuelle apparaissent pour des altitudes relativement basses. Après des hypoxies plus sévères, il peut persister des séquelles. L'audition est la fonction qui résiste le plus longtemps à l'hypoxie, les sensations vestibulaires seraient un peu plus sensibles. Le toucher est affecté pour des altitudes de l'ordre de 5500 m. La coordination neuro-musculaire est touchée avant la disparition de fonctions mieux organisées telles que les réactions à un stimulus nécessitant un choix (choice reaction). Il y a une perte de mémoire pour des pourcentages d'oxygène de l'ordre de 9,05.

L'hypoxie annihile les facultés mentales plus élaborées et affecte l'humeur.

L'action de l'hypoxie sur la coordination neuro-musculaire a été retrouvée par tous les auteurs pour des altitudes variant de 3000 à 6000 m.

Mac FARLAND l'a particulièrement étudiée par des tests d'écriture en altitude. Plus l'altitude augmente, plus l'écriture devient difficile à lire et désordonnée.

L'influence de l'hypoxie sur la douleur est étudiée par TRUCHAUD* en 1966, à l'aide d'un algésimètre de GRIFFON, sur des rats placés en caisson à dépression. Il remarque que l'altitude abaisse progressivement le seuil de la douleur, cet abaissement étant de l'ordre de 35 % à l'altitude simulée de 5000 m.

* TRUCHAUD M. Influence de l'altitude sur le seuil de la douleur.
Ann. Pharm. Franç. 1966, 24, 281-294.

Enfin nous mentionnerons ici les expériences faites sur l'animal concernant les effets à long terme de l'hypoxie sur le système nerveux central. Ces expériences menées entre 1944 et 1957 parviennent aux mêmes conclusions : l'apprentissage des animaux (rats, cobayes, chiens) est plus difficile chez les animaux qui ont subi une hypoxie (in utero, néonatale ou post-natale).

II/ CONSEQUENCES DE L'HYPOXIE AIGUE SUR LES AUTRES SYSTEMES.

a) RESPIRATION :

1°) Action de l'hypoxie sur le centre respiratoire.
HERMANN (28), BOUVEROT (10).

Il existe un rapport rigoureux entre la composition chimique du sang qui vascularise le bulbe et l'activité respiratoire.

Les facteurs chimiques sont au nombre de trois :

- * la diminution de la pression partielle en oxygène ;
- * l'augmentation de la pression partielle du gaz carbonique et de la concentration des bicarbonates ;
- * l'augmentation de la concentration en ions H^+ .

* L'anoxie :

Lorsqu'un individu respire dans un circuit fermé où le CO_2 expiré est absorbé, on constate qu'il y a peu de modifications de la ventilation tant que la PaO_2 n'est pas inférieure à 60 à 70 mm de Hg. La diminution de la pression

partielle d'oxygène ne constitue pas un stimulus efficace du centre respiratoire. En effet, lorsque la stimulation respiratoire hypoxique apparaît, elle est due à un mécanisme réflexe ayant son origine dans la chémosensibilité sinocarotidienne et aortique. Lorsque celle-ci est supprimée, l'augmentation progressive de l'anoxie entraîne une dépression progressive du centre respiratoire aboutissant à l'apnée mortelle.

* L'augmentation de la pression partielle en CO₂.

L'inhalation d'air enrichi par le gaz carbonique fait apparaître une hyperventilation presque immédiate, l'augmentation du débit ventilatoire étant d'autant plus grande que la pression partielle du CO₂ dans l'air inspiré est elle-même plus élevée.

Cette augmentation du débit est due à la fois à l'augmentation du volume courant et de la fréquence respiratoire. Il a été prouvé par l'étude des potentiels d'action recueillis au niveau des neurones respiratoires bulbaires que ceux-ci sont directement stimulés par le gaz carbonique.

* L'augmentation de la concentration en ions H⁺.

Dans les cas d'acidoses expérimentale ou clinique, on note toujours une hyperventilation qui reste modérée.

2°) Réflexes respiratoires d'origine vasculaire au cours de l'hypoxie.

Les récepteurs vasculaires qui nous intéressent ici sont les chémo-récepteurs. Ceux-ci sont au nombre de trois : l'un est placé dans la concavité de la crosse aortique, les deux autres respectivement à l'origine de l'artère occipitale et sur l'artère carotide externe.

La respiration est stimulée lorsque les sinus sont perfusés par du sang hypercapnique

hypoxique

asphyxique

ces réponses disparaissent après section des nerfs sinocarotidiens, en particulier les nerfs de CYON, ce qui prouve bien qu'il s'agit d'une réponse réflexe.

Conclusion : L'augmentation de la pCO_2 et de la concentration en ions H^+ stimule la respiration à la fois par son action centrale et aussi grâce aux réflexes de la chémosensibilité aortique et sinocarotidienne. Mais en ce qui concerne l'hypoxie, seule la chémosensibilité vasculaire intervient.

b) SYSTEME CARDIOVASCULAIRE.

Effets d'une hypoxie aiguë sur le système cardiovasculaire :

- Daly (17)
- Dickinson (19)
- Downing (20)
- Folkow (24)
- Korner (33)

Les nombreux travaux menés sur cette question ont finalement abouti aux constatations suivantes.

Lorsque la PO_2 artérielle tombe en dessous de 50 à 60 mm Hg et que la saturation de l'hémoglobine est inférieure à 85 %, on observe une hypertension artérielle, une tachycardie, une augmentation du volume de remplissage diastolique, une contractibilité accrue du myocarde avec augmentation du débit cardiaque.

Cependant, comme la pression artérielle ne s'élève pas autant qu'on pourrait s'y attendre, on en déduit donc que la résistance périphérique totale est diminuée. Il est à noter pourtant que la résistance périphérique ne varie pas de façon identique dans tous les territoires : au moment de l'hypoxie, les différents vaisseaux ne réagissent pas de manière semblable. Les flux sanguins cérébral et coronaire augmentent sous l'effet d'une vasodilatation propre à ces deux zones.

La vasodilatation cérébrale est encore plus intense s'il existe une hypercapnie associée.

Le débit sanguin rénal est peu touché ; le débit cutané diminue. D'autre part, c'est à la fois l'augmentation du débit cardiaque et l'apparition d'un certain degré de vasoconstriction dans la vascularisation pulmonaire qui sont responsables de l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire au cours de l'hypoxie.

* Mécanisme : une hypoxie modérée entraîne au niveau des centres une stimulation double :

Stimulation directe démontrée récemment par DOWNING (le centre est sensible à l'ischémie, l'hypoxie, l'hypercapnie).

Stimulation par voie réflexe dont le mécanisme sera vu plus loin.

Les centres répondent par l'intermédiaire du système nerveux végétatif et agissent sur le noeud sinusal, le tissu de conduction, le muscle cardiaque lui-même et les muscles lisses des vaisseaux.

L'hypoxie et l'augmentation de concentration locale d'ions H^+ agissent aussi de façon directe sur les vaisseaux. Cette action directe et celle qui est exercée indirectement par l'intermédiaire du système nerveux végétatif ne sont pas forcément similaires (même qualitativement).

En ce qui concerne l'action directe de l'hypoxie sur les vaisseaux, il existe une différenciation entre les systèmes vasculaires régionaux :

- les coronaires sont extrêmement sensibles à l'effet direct de l'hypoxie ;
- les vaisseaux cérébraux ont une sensibilité moyenne ;
- la vascularisation intestinale, musculaire, rénale et cutanée est peu sensible.

L'action indirecte de l'hypoxie dépend du degré d'hypoxie et de la façon dont les vaisseaux sont innervés.

Le cerveau et le myocarde sont peu fournis en fibres vasoconstrictives, au contraire du réseau cutané.

C'est pourquoi, bien que d'une manière générale au cours de l'hypoxie, on constate une hypertension artérielle due essentiellement à la vaso-constriction intestinale et cutanée, une vaso-dilatation intense au niveau du cerveau et du coeur permet un apport accru de sang à ces organes. Cette vaso-dilatation semble l'emporter sur la vaso-constriction comme en témoigne la diminution de la résistance périphérique totale.

Toujours dans le domaine de la vasomotricité, on remarque qu'il existe un balancement entre l'action vasodilatatrice locale de l'hypoxie et la vaso-constriction d'origine sympathique: dans l'hypoxie aiguë modérée, les vaisseaux rénaux sont peu affectés tandis que lors d'une hypoxie suraiguë, ils sont le siège d'une vasoconstriction extrêmement intense provoquée par la décharge de catécholamines surrénaliennes.

* Mécanisme des réponses réflexes : les réponses réflexes du système cardio-vasculaire se font par l'intermédiaire des chémorécepteurs décrits plus haut.

Elles comprennent la vasoconstriction artérielle et veineuse (celle-ci étant particulièrement manifeste au niveau du territoire splanchnique), l'augmentation du débit cardiaque et les modifications du rythme cardiaque.

Ces dernières ont posé beaucoup de problèmes aux physiologistes. En effet le premier réflexe serait une bradycardie par action sur le centre cardiomodérateur. Mais, peu après, l'hyperpnée provoquée par l'excitation des chémorécepteurs entraîne une tachycardie réflexe par l'intermédiaire des récepteurs parenchymateux pulmonaires dont les fibres afférentes activent les centres sympathiques cardiaques (24).

c) EFFETS DE L'HYPOXIE SUR LES GLANDES ENDOCRINES

Surrénales

Si "le stress" hypoxique est sévère ou durable, il se produit, par l'intermédiaire du sympathique une décharge d'hormones médullo-surrénaliennes.

Ces hormones permettent à l'organisme de lutter contre le "stress" par une augmentation du débit cardiaque, une mobilisation du glucose à partir du glycogène (créant une hyperglycémie), puis une glycolyse et une libération d'énergie au niveau des muscles.

Une exposition plus prolongée à l'hypoxie, accompagnée ou non d'une hypocapnie, entraîne, par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire, une sécrétion d'ACTH elle même respon-

sable de la libération de corticoïdes. Les glucocorticoïdes stimulent la néoglycogénèse protidique et le métabolisme des glucides en général.

Les minéralocorticoïdes pourraient avoir un rôle dans la lutte contre l'alcalose respiratoire de l'hypoxie hypoxique.

Pancréas endocrine

L'hypoxie provoque, par stimulation parasympathique, une libération d'insuline. Cette libération est indépendante de l'hyperglycémie précédemment citée car elle se produit chez l'animal surrénalectomisé.

Au total : les variations de la glycémie se font dans le sens de l'hyperglycémie, ce qui prouve la prédominance de l'action surrénalienne.

d) ACTION DE L'HYPOXIE SUR LA DIURESE

Cette action dépend essentiellement du caractère de l'hypoxie.

Pour des degrés d'hypoxie modérés, les modifications de la diurèse, quand elles existent, se font dans le sens d'une polyurie. Une hypoxie très sévère entraîne par contre de façon systématique une oligo-anurie, probablement en rapport avec les troubles hémodynamiques considérables au niveau du rein.

e) MODIFICATIONS CHIMIQUES AU NIVEAU DU SANG

L'hyperpnée induite par l'hypoxie entraîne une baisse du CO_2 alvéolaire et par voie de conséquence de la PCO_2

artérielle. Les reins, afin de rétablir l'équilibre acido-basique du sang, répondent par une sécrétion accrue de bases. L'alcalose respiratoire est donc en général bien compensée et, seules, quelques observations rapportent une élévation du pH sanguin.

En pre mortem l'alcalose fait place à une acidose due à la défaillance respiratoire.

C- METHODES CLASSIQUEMENT UTILISEES POUR CREER UNE HYPOXIE CHEZ L'ANIMAL ENTIER.

I- HYPOXIE DE TYPE ANOXIQUE

Dans ce type d'hypoxie on peut diviser les méthodes en deux groupes : hypoxie avec et sans participation asphyxique.

A- Sans participation asphyxique

1) Respiration en circuit fermé (rebreather)

Chez l'Homme, l'appareil, très simple, est constitué par un récipient rempli d'air, relié par un tuyau à un embout buccal. Le sujet dont on a pincé le nez, inspire et expire donc en circuit fermé, Le gaz carbonique expiré est capté par de la chaux sodée. La rapidité de l'anoxie dépend du volume initial d'air.

Chez l'Animal, c'est la méthode du "vase clos" habituellement constitué d'une enceinte hermétique en plexiglass (63).

Là encore on a une diminution progressive de l'oxygène dans l'enceinte, donc diminution de la PO_2 . La PCO_2 reste constante grâce à la chaux sodée.

2) Caisson à dépression (14, 22, 29, 32, 35, 38, 47, 58, 71, 77).

Ce type d'appareil s'est multiplié quelques années après la première guerre mondiale pour l'étude des problèmes posés par l'hypoxie chez les pilotes d'avion. Le principe en est là aussi très simple. L'air contenu dans le caisson est aspiré à l'aide d'une pompe. La pression barométrique baisse entraînant la diminution de la pression partielle en oxygène.

Il existe des tableaux de correspondance entre la pression barométrique et l'altitude ainsi simulée. Il est important que le CO_2 ne s'accumule pas.

De très nombreux types de caissons sont utilisés. Certains, très grands et très confortables sont employés pour les expériences humaines.

Un contrôle rigoureux doit être fait de la température et du degré hygrométrique.

3) Dilution d'air ou d'oxygène par l'azote

a- Enceinte fermée contenant de l'air dilué par l'azote (3, 73). L'air contenu dans l'enceinte peut être dilué avec une quantité donnée d'azote ou d'un autre gaz inerte. Le gaz carbonique est retenu par la chaux sodée. Avec cette méthode, l'animal est d'emblée placé dans des conditions d'hypoxie qui s'aggravent progressivement par appauvrissement de la teneur en oxygène.

b- Méthode de DREYER : dans l'appareil de Dreyer, l'air inspiré par le sujet est progressivement enrichi en azote, ce qui permet de réaliser des hypoxies contrôlées et très progressives.

c- Méthode de DOUGLAS : le sac contenant le gaz qui sera inspiré possède une capacité de 100 litres ou plus et peut être rempli avec le mélange air-azote désiré.

d- Apport direct à débit constant d'air dilué par l'azote. L'animal inspire, à l'aide d'un masque ou d'une canule trachéale, un mélange gazeux déterminé, délivré à une pression constante.

Dans ces trois dernières méthodes, l'expiration se fait à l'extérieur ce qui évite l'accumulation de CO₂. Les mélanges gazeux utilisés sont habituellement air-azote ou oxygène-azote. Les pourcentages d'oxygène des mélanges varient de 2,5 à 10 % selon les expériences ; parfois moins : anoxie à l'azote pur.

B- Avec participation asphyxique

Dans ce type d'hypoxie nous retrouvons :

- les méthodes utilisant une enceinte fermée mais sans captation du CO₂ par la chaux sodée (1, 38, 43, 56, 57, 63) ;
- les méthodes de dilution d'air par l'azote où l'on ajoute au mélange un pourcentage connu de CO₂ (41, 74) ;

- les asphyxies par curarisation :
chez la Souris (12, 56) ;
chez le Rat ou le Chat placés sous la respiration artificielle :
l'hypoxie asphyxique est créée par arrêt de la pompe
(11, 13, 59, 60).

- les asphyxies par submersion (6, 71) ;
- enfin, d'autres méthodes ont été décrites telles que :
 - . réduction d'entrée d'air par compression de la trachée ;

. pneumothorax : cette méthode a été utilisée chez le Chat et le Lapin. La principale critique à lui adresser est qu'elle s'écarte, plus que les méthodes précédentes, des conditions physiologiques, en particulier en raison du retentissement cardiaque.

II- HYPOXIE DE TYPE "ANEMIQUE"

1) Hémorragie. (64, 65, 66)

Pour obtenir une hypoxie aiguë, il est nécessaire de soustraire de grandes quantités de sang, tout en maintenant une volémie normale pour éviter l'hypotension. Dans ce type d'hypoxie, nous l'avons dit, la pression partielle en O^2 du sang artériel est normale et l'hémoglobine présente est saturée. Mais cette hémoglobine est quantitativement diminuée et l'apport d'oxygène aux tissus est insuffisant.

2) Inhalation d'oxyde de carbone.

Là encore l'effet recherché est une diminution de la quantité d'hémoglobine normale, puisque une partie de cette dernière se transforme en carboxy-hémoglobine. A ce mécanisme, s'ajoute un certain degré d'histotoxicité avec des effets secondaires indésirables.

3) Méthémoglobinisation par l'hydroxylamine

4) Destruction des hématies par des agents physiques ou chimiques :

- rayons X
- phénylhydrazine

La destruction des hématies n'est pas isolée.

Les actions secondaires de ces agents physico-chimiques peuvent fausser les résultats des expériences.

II- HYPOXIE DE TYPE CIRCULATOIRE.

Le ralentissement circulatoire peut être obtenu de différentes façons :

- ligature partielle ou clampage artériel (2, 26, 31, 75, 76)
- strangulation ;
- accélération radiale positive (centrifugation) (25, 30, 65, 68) l'intensité de l'hypoxie varie avec la force de centrifugation. Pour une accélération de 5 g. c'est la "stagnant hypoxia" avec oligémie du système nerveux central. Pour une accélération de 10 g., c'est l'hypoxie ischémique du système nerveux central.

IV- HYPOXIE DE TYPE HISTOTOXIQUE

Dans ce type d'hypoxie, les cellules sont devenues incapables d'utiliser l'oxygène dont le taux sanguin est par ailleurs normal.

Ceci est obtenu de façon caractéristique avec :

- les cyanures (23, 45, 49)
- l'arséniate de Na
- le vert malachite (72)
- le dinitrophénol.

D- CRITERES CHOISIS POUR MESURER LA RESISTANCE A L'HYPOXIE.

- Temps de survie :

Ce critère a été choisi par de nombreux auteurs au cours d'hypoxies de types divers.

Habituellement dans la phase agonique d'une hypoxie sévère, on assiste d'abord à une accélération de la fréquence respiratoire, puis aux convulsions anoxiques (phase clonique et tonique), à l'apparition du "gasp" et enfin à l'arrêt respiratoire complet.

Le critère de la mort est ordinairement la disparition de tout mouvement respiratoire : l'apnée irréversible. Le chronomètre est arrêté, selon les auteurs, dix à quinze secondes après le dernier mouvement.

Plusieurs critiques peuvent être faites concernant ce type d'expériences :

- . le critère du temps de survie ne s'adresse qu'à des signes respiratoires pour déterminer le moment de la mort : on ne connaît ni l'état cardiaque, ni l'état fonctionnel du système nerveux central ;

- . d'autre part, comme avec toutes les méthodes qui aboutissent à la mort de l'animal, il est très difficile de trouver des médicaments efficaces ;

- . parmi les méthodes mesurant un temps de survie, une seule concerne plus particulièrement le système nerveux central c'est la méthode utilisée par JILEK (30) où l'hypoxie du système nerveux central de l'animal est obtenue par centrifugation.

- Temps de résistance cardiaque

Le critère utilisé sur l'E.C.G. de la souris curarisée est la disparition des complexes ventriculaires. REYNIER (56), CAHN (12).

Cette méthode n'est pas non plus exempte de critiques : on connaît mal les rapports entre l'électrogénèse et l'état fonctionnel du coeur et encore moins ceux de l'E.C.G. avec l'état du système nerveux central.

Sur le plan pratique, il est souvent difficile de différencier au cours de l'asphyxie terminale les complexes ventriculaires des battements auriculaires.

- Temps de résistance des centres nerveux

La méthode pratiquée par NAIMAN (44) qui étudie les mouvements respiratoires de la tête de cobaye est une méthode très brutale entraînant non seulement une hypoxie extrême mais aussi une ischémie complète puisqu'elle utilise la décapitation.

- Temps d'hypoxie nécessaire à l'apparition de troubles neurologiques codifiés.

La méthode de BROCKMAN et JUDE utilisée par GOLDSTEIN (26) chez le Chien réalise une ischémie cérébrale (clampage 8 à 10 min. de l'aorte ascendante et des veines, en respectant la circulation pulmonaire et coronaire) ; les séquelles de cette ischémie sont notées 48 h. après :

- . Stade I pas de séquelles ;
- . Stade II ataxie, cécité ;
- . Stade III coma ;
- . Stade IV mort.

Ici l'expérience est plus orientée vers la création de lésions centrales irréversibles et la prévention de celles-ci par différentes drogues.

PASTUSHENKOV (50) sur le Chien et ROSENSTEIN (58) sur le Rat étudient le temps d'hypoxie nécessaire à l'apparition des troubles de coordination et de la perte d'équilibre.

Cette méthode est intéressante car elle est moins traumatisante que la précédente et surtout elle permet d'étudier des modifications précoces du système nerveux central qui, à priori, doivent être plus accessibles à une éventuelle thérapeutique.

- Activité électrique du cerveau

En 1938 SUGAR définit le "survival time" : durée d'occlusion artérielle nécessaire pour abolir l'activité électrique ;

le "recovery time" : intervalle entre le retour de la circulation et la réapparition de l'activité électrique.

Ces mesures sont reprises par différents auteurs et en particulier par SOULAIRAC. ⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾ En 1952 SOULAIRAC met au point une méthode permettant d'étudier la résistance du tissu nerveux à une anoxie expérimentalement contrôlée.

L'anoxie est de type asphyxique (arrêt de la pompe chez un animal curarisé placé sous respiration artificielle).

Les temps mesurés sont :

- la durée d'anoxie amenant la disparition de l'activité électrique corticale ;
- la latence de réapparition de l'activité électrique corticale.

Ces mesures représentent une valeur très constante pour une espèce animale donnée.

Il existe des différences de sensibilité à l'anoxie entre les diverses zones du cortex cérébral : le cortex antérieur semble plus fragile que le cortex postérieur. Après une anoxie de durée moyenne, suivie d'une disparition de toute électrogénèse, le rétablissement de la respiration entraîne la réapparition de l'activité électrique corticale. Celle-ci se fait plus lentement dans le cortex antérieur que dans le cortex postérieur et est d'autant plus lente que la durée d'anoxie a été plus longue. Les différentes valeurs de ces "latences de réapparition" ne sont pas simplement proportionnelles à la durée de l'anoxie mais augmentent selon une progression géométrique.

Cette technique a permis l'étude de différents produits sur le système nerveux central.

Il est possible aussi de mesurer simplement la fréquence de base de l'E.E.G. sous hypoxie (NICKEL (47) : caisson à dépression).

- Etude des réflexes conditionnés

GANTT (in 70) fait remarquer que les troubles des réflexes conditionnés apparaissent alors qu'il n'existe encore aucune modification visible chez l'animal (altitude simulée) ; il pense que la mesure de ces réflexes peut être utilisée pour évaluer l'efficacité d'une thérapeutique visant la tolérance à l'altitude.

- Etude des séquelles "psychiques" postanoxiques

Cette étude se fait grâce à des tests d'apprentissage et particulièrement des épreuves de labyrinthe à distance d'une hypoxie pré- ou post-natale (BECKER, BUNCH, RICHARDSON, CASSIN) (in 70).

TABLEAU RECAPITULATIF

(pour simplifier le tableau nous n'avons cité que le premier nom d'auteur).

Critères utilisés.

Temps de survie

- en caisson à dépression : CHEYMOL (14)
DUBICH (22)
GENERALOV (25)
HERSHGOLD (29)
KORABLEV (32)
LAMARCHE (35)
LUKIENKO (38)
MAZZELA (40)
VINOGRADOV (71)
YOSHINORI (77)
- par hypoxie à l'air dilué: ARNFRED (3)
de BOITESSELIN (9)
LAMARCHE (36)
NAIMAN (44)
NAVARRO (46)
TRAVNICKOVA (65)
WILHJELM (73)
- en vase clos ABRAMOVA (1)
LUKIENKO (38)
MITSUO (43)
REYNIER (55)
RIOTTE (57)
STUPFEL (63)
- par asphyxie ANDREEV (2)
BELMONTE (6)
MILLER (42)
VINOGRADOV (71)

- par hypoxie ischémique : ANDREEV (2)
GENERALOV (25)
JILEK (30)
TRAVNICKOVA (65)
TROJAN (68)

- par hypoxie histotoxique

CN K

DUCHENE-MARRULAZ (23)
 NAKAJIMA (45)
 PASTUSHENKOV (50)

vert malachite : WERTH (72)

Temps de résistance cardiaque

- souris curarisée : CAHN (12) ;
REYNIER (56)

Temps de résistance des centres nerveux : NAIMAN (44)

Temps d'hypoxie nécessaire pour l'apparition de troubles neuro-
logiques codifiés.

- Séquelles neurologiques après ischémie : GOLDSTEIN (26)
WRIGHT (75)
- Ataxie : chez le RAT ROSENSTEIN (58)
chez le CHIEN PASTUSHENKOV (50)

Activité électrique du cerveau

- Anoxie à l'air dilué
DEREYMAKER (18)
PASSOUANT (48)
- Caisson à dépression
NICKEL (47)
TRAVNICKOVA (64)
- Ischémie
BARTLEY (in 70)
CATE (in 70)
SUGAR (in 70)

- Asphyxie : CAHN (11)
CHARETON (13)
ROSNER (59)
SOULAIRAC (60)
VAN HARREVELD (69)

Etude des réflexes conditionnés

- Après ligature artérielle : ANDREYEV (in 70)
- Caisson à dépression GANTT (in 70)

Etude des séquelles "psychiques" postanoxiques

- Hypoxies pré ou post-natale ou hypoxie de l'animal adulte : BECKER (in 70)
BUNCH (in 70)
CASSIN (in 70)
RICHARDSON (in 70)

E- REVUE BIBLIOGRAPHIQUE DES PRODUITS ETUDIES

NEUROTROPES : sédatifs et excitants

Phénobarbital	:	YOSHINORI (77)
Pentobarbital	:	WRIGHT (75) GOLDSTEIN (26)
Penthiobarbital	:	ARNFRED (3), WILHJELM (73)
	:	WRIGHT (75)
Halothane	:	WILHJELM (73)
Cyclopropane	:	"
Hydroxydione	:	"
Ethyl Uréthane	:	"
Ether	:	"
Chloroforme	:	"
Trichloréthylène	:	"
Détrovel	:	"
Bromure de sodium	:	DUBICH (22)
Alcool éthylique	:	MILLER (42)
Chlordiazepoxide	:	YOSHINORI (77)
Chlorpromazine	:	LUKIENKO (38), RIOTTE (57)
Réserpine	:	LUKIENKO (38)
Prométhazine	:	RIOTTE (57)
Morphine	:	YOSHINORI (77), GOLDSTEIN (26)
Procaïne	:	CHEYMOL (14,15) YOSHINORI (77)
Iproniazide	:	CAHN (11)
Isoniazide	:	"
Caféine	:	SOULAIRAC (61)
Dexamphétamine	:	DUBICH (22), RIOTTE (57)
Centrophénoxine	:	NICKEL (47), DEREYMAKER (18)
	:	PASSOUANT (48), NAKAJIMA (45)
Pentétrazole	:	RIOTTE (57)
Strychnine	:	SOULAIRAC (61)

Anticonvulsivants

Diphénylhydantoïne	:	NAIMAN (44), YOSHINORI (77)
Triméthadione	:	"
Clométhiazole	:	CHARETON (13)

SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE.

Dihydroergotamine	:	LUKIENKO (38)
Dihydroergotoxine	:	"
Hydralazine	:	"
Adrénaline	:	LUKIENKO (39)
Noradrénaline	:	"
Isoprénaline	:	POUPA (52)
Dipyridamole	:	BELMONTE (6), du BOITESSE-LIN (9), DUCHENE-MARULLAZ (23)

HORMONES

ACMH	:	SOULAIRAC (60)
STH	:	MAZZELA (40)
Cortisone	:	" (40) SOULAIRAC (62)
	:	ABRAMOVA (1)
DOCA	:	SOULAIRAC (62)
Testostérone	:	" (62) MAZZELA (40)
Antithyroïdiens thiourée	:	GOLDSMITH (in 70)
guanylthiourée	:	PASTUSHENKOV (49,50)

VITAMINES

Vitamine B1	:	CHARIPPER (in 70)
Vitamine E	:	MITSUO (43)
Vitamine B6	:	NAVARRO (46)

PRODUITS AYANT UNE ACTION SUR LES CHAINES ENZYMATIQUES.

Cytochrome c	:	CAHN (11), NAVARRO (46), WERTH (72)
Glutathion oxydé	:	NAVARRO (46)
Quinhydrone	:	REYNIER (55)

PRODUITS A ACTION METABOLIQUE.

Glyoxylates	(	:	DUCHENE-MARRULAZ (23), LAMARCHE (36)
Piridoxylates	(	:	
Aspartates	:	:	LAMARCHE (34), TREZBSKI (67)

AUTRES PRODUITS.

Cystamine	:	GENERALOV (25), REYNIER (56)
Hydroxy 4 butyrate de Na	:	REYNIER (56)
Acide dithiocarbamique	:	KORABLEV (32)

DIVERS FACTEURS.

Influence du jeûne	:	HERSHGOLD (29)
des hydrates de carbone	:	BELMONTE (6)
de l'hypothermie	:	MILLER (41, 42)
du CO ₂	:	WILHJELM (74)

Parmi tous les produits expérimentés par ces différents auteurs, les résultats favorables les plus fréquemment rencontrés sont le fait :

- des barbituriques ;
- des anesthésiques généraux ;
- de la diphénylhydantoïne ;
- du cytochrome ;
- de la centrophénoxine.

SECONDE PARTIE : TRAVAUX EXPERIMENTAUX

I) EXPERIMENTATION A L'AIDE DE QUELQUES TECHNIQUES CLASSIQUES :

A la lueur des travaux précédemment cités, on s'aperçoit que les produits qui ont donné les résultats les plus favorables comme protecteurs vis à vis des effets d'une hypoxie sont les hypnotiques (barbituriques et non barbituriques) et les anesthésiques généraux.

Parmi les mécanismes d'action éventuels, le plus fréquemment invoqué est la diminution de la consommation d'oxygène, au niveau cérébral en particulier.

Dès 1932, QUASTEL et WEATLEY (54) établissent la proportionnalité qui existe entre la profondeur de l'anesthésie et la diminution des processus oxydatifs au niveau des cellules cérébrales.

En 1962, ARNFRED et SECHER (3) montrent que 56 % des souris traitées par du penthiobarbital sodique, par voie veineuse, à des doses suffisantes pour assurer une durée de sommeil de 1 à 2 heures, survivent à une hypoxie hypoxique alors que tous les animaux témoins meurent dans les mêmes conditions expérimentales. Ces auteurs suggèrent que la réduction de la consommation d'oxygène est peut-être responsable de cette augmentation de la résistance à l'hypoxie.

WILHJELM en 1966 (73) confirme les résultats précédents et démontre que l'halothane est lui aussi capable d'assurer une certaine protection contre l'hypoxie. Le mécanisme en serait ici différent, et consisterait en une vasodilatation des vaisseaux encéphaliques, le débit sanguin et l'oxygénation tissulaire se trouvant ainsi améliorés. Il faut d'ailleurs remarquer que cette hypothèse avait déjà été avancée par ARNFRED et SECHER dès 1961.

Nous trouvant ainsi en présence de produits dont l'action vis-à-vis d'une hypoxie a été démontrée, nous avons étudié ceux-ci à l'aide de quelques méthodes classiques afin de savoir si ces dernières étaient utilisables pour l'étude pharmacologique de l'hypoxie au niveau central.

Ces méthodes sont au nombre de quatre :

- A) Temps de survie électrocardiographique de la Souris curarisée.
- B) Temps de survie de la Souris en altitude simulée.
- C) Temps de survie de la Souris en vase clos (asphyxie)
- D) Etude de l'E.E.G. et l'E.C.G. du Rat en asphyxie.

Dans un premier temps, nous exposerons ensemble les trois premières méthodes et leurs résultats avant d'entreprendre la description et de donner les résultats de la quatrième.

La discussion portera sur l'ensemble des résultats obtenus.

A) Temps de survie électrocardiographique de la Souris curarisée.

METHODE.

Nous utilisons des lots de dix Souris mâles de 18 à 23 g. L'hypnotique est administré par voie IP, sous volume constant (0,5 ml/20 g) aux trois doses suivantes :

- hydrate de chloral : 80, 160, 250 mg/kg.
- clométhiazole : 50, 100, 150 "
- pentobarbital : 15, 30, 45 "
- sécobarbital : 15, 30, 45 "
- hydroxydione : 20, 40, 60 "

Les témoins reçoivent le même volume de chlorure de sodium à 9 p. 1000.

Trente minutes plus tard nous injectons le curarisant (10 mg/kg de triiodoéthylate de gallamine) par voie veineuse. Ce moment est considéré comme temps zéro. La souris est alors crucifiée avec les électrodes réceptrices et l'électrocardiogramme enregistré en D₁.

Nous mesurons la durée de survie en considérant comme instant de la mort le moment de la disparition des complexes réguliers. Il persiste en effet des battements isolés, irréguliers trop variables d'un animal à l'autre pour qu'il soit possible de les prendre en considération.

Les résultats obtenus seront exposés plus loin.

B) Temps de survie de la Souris en altitude simulée.

METHODE.

Les animaux utilisés sont des souris mâles de 22 à 25 g. groupées par lots de 20. Les hypnotiques sont injectés par voie IP sous un volume de 0,5 ml/20 g aux doses suivantes :

- hydrate de chloral : 80, 160, 250 mg/kg
- Clométhiazole : 50, 100, 150 "
- Pentobarbital : 15, 30 , 60 "
- Sécobarbital : 15, 30 , 60 "
- Hydroxydione : 20, 40 , 60, "

Les animaux témoins reçoivent au même moment le même volume de sérum physiologique .

Quinze minutes plus tard, les animaux sont placés en caisson à dépression. La montée en altitude est réalisée de telle sorte qu'en 70 à 80 secondes, la pression barométrique passe de 760 à 260 mm Hg. Le chronomètre est déclenché lorsque cette pression est atteinte.

Les animaux restent ensuite :

- 5 mn à 260 mm Hg. correspond à 8170 m. d'altitude fictive
- 5 mn à 210 mm Hg. " 9600 m.
- 5 mn à 160 mm Hg. " 11220 m.
- 5 mn à 110 mm Hg. " 13700 m.

Le temps de survie est mesuré en considérant l'arrêt respiratoire comme critère de la mort.

C) Temps de survie de la Souris en vase clos.

METHODE.

Nous avons utilisé des lots de 20 souris mâles de 22 à 25 g.

Les produits sont injectés par voie IP, sous un volume de 0,5 ml pour 20 g (les témoins reçoivent le même volume de sérum physiologique).

Quinze minutes plus tard, 5 animaux témoins et 5 animaux traités sont placés dans un bocal de 1 litre qui est alors fermé hermétiquement et placé dans un bain d'eau à 20°C. Le temps de survie est mesuré à partir de ce moment considéré comme temps zéro. Le critère de mort est, ici encore, l'arrêt respiratoire.

Produits et doses utilisés :

- Hydrate de chloral	: 80, 160, 250 mg/kg
- Glométhiazole	: 50, 100, 150 "
- Pentobarbital	: 15, 30, 60 "
- Sécobarbital	: 15, 30, 60 "
- Hydroxydione	: 20, 40, 60 "

Après avoir décrit ces trois méthodes, nous exposons successivement les résultats obtenus avec chacune d'elle.

A- Méthode du temps de survie E.C.G. de la Souris curarisée (Tableaux 1 à 5).

Les résultats sont exposés produit par produit sous forme de tableaux où figurent :

- le nom du produit ;
- la dose utilisée ;
- la voie d'introduction ;
- le délai en minutes ;
- le nombre n. de souris par lot ;
- le temps moyen de survie en secondes ;
- l'erreur standard à la moyenne ;
- la variance ;
- le t de Student ;
- le pourcentage d'augmentation ou de diminution du temps de survie.

HYDRATE DE CHLORAL

TEMPS DE SURVIE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DE LA SOURIS CURARISEE

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	moyenne en sec.	e.s.m.	s2	t	%
TEMOINS	-	IP	30	56	378,28	22,20	27599	-	0
HYDRATE DE CHLORAL	80	IP	30	9	426,64	47,52	20323	0,922	+ 12,78
	160	IP	30	10	322,40	38,32	14684	1,261	- 14,77
	250	IP	30	10	560,80	187,16	350288	0,968	+ 48,24

TABEAU N° 1

CLOMETHIAZOLE

TEMPS DE SURVIE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DE LA SOURIS CURARISEE

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	moyenne en sec.	e.s.m.	s2	t	%
TEMOINS	-	IP	30	56	378,28	22,20	27599	-	0
CLOME- THIAZOLE	50	IP	30	10	459,60	54,44	29637	1,382	+ 21,49
	100	IP	30	18	597,12	81,12	118448	2,602	+ 57,85
	150	IP	30	10	330,00	48,92	23931	0,898	- 12,76

TABEAU N° 2

PENTOBARBITAL

TEMPS DE SURVIE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DE LA SOURIS CURARISEE

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	moyenne en sec.	e.s.m.	s2	t	%
TEMOINS	-	IP	30	56	378,28	22,20	27599	-	0
PENTO- BARBITAL	15	IP	30	11	396,72	27,92	8574	0,517	+ 4,87
	30	IP	30	10	504,00	65,64	43086	1,813	+33,23
	45	IP	30	12	362,00	18,24	3992	0,566	- 4,30

TABLEAU N° 3

SECOBARBITAL

TEMPS DE SURVIE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DE LA SOURIS CURARISEE

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	moyenne en sec.	e.s.m.	s2	t	%
TEMOINS	-	IP	30	56	378,28	22,20	27599	-	0
SECO- BARBITAL	15	IP	30	10	526,80	57,32	32855	2,415	+ 39,26
	30	IP	30	10	450,40	56,20	31584	1,193	+ 19,06
	45	IP	30	10	604,80	64,76	41938	3,307	+ 59,88

TABLEAU N° 4

HYDROXYDIONE

TEMPS DE SURVIE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE DE LA SOURIS CURARISEE

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	moyenne en sec.	e.s.m.	s2	t	%
TEMOINS	-	IP	30	56	378,28	22,20	27599	-	0
HYDROXY- DIONE	20	IP	30	10	584,40	85,68	73410	2,329	+ 54,48
	40	IP	30	10	376,80	40,76	16613	0,065	- 0,39
	60	IP	30	16	382,76	27,28	11907	0,127	+ 1,18

TABEAU N° 5

A l'examen de ces tableaux, on s'aperçoit que peu de résultats sont vraiment positifs :

- l'hydrate de chloral, à la dose de 250 mg/kg IP, semble efficace (+ 48,24 % d'augmentation) mais ceci n'est pas significatif sur le plan statistique ;

- le clométhiazole à une dose moyenne (100 mg/kg IP) augmente le temps de survie de 57,85 % (significatif) alors qu'à dose plus faible ou plus forte il est sans action ;

- il en est de même pour le pentobarbital : le meilleur résultat est le fait de la dose moyenne, 30 mg/kg IP, (+33,23 %) non significatif).

- Par contre, le sécobarbital, s'il paraît actif à dose faible (15 mg/kg IP), perd son action à dose moyenne pour la retrouver pour une dose plus forte, 45 mg/kg IP, : + 59,88 % d'augmentation du temps de survie.

- Quant à l'hydroxydiène, seule la dose faible (20 mg/kg IP) confère une protection : + 54,48 %.

On voit, dès l'abord, que les résultats sont très dispersés et difficiles à interpréter.

La discussion sera faite plus loin.

B- Méthode du temps de survie de la Souris en altitude fictive (Tableaux 6 à 10)

Les résultats sont là encore exposés sous forme de tableaux, produit par produit, de la même manière que précédemment. Mais ici, nous avons de plus exprimé la mortalité en fonction de l'altitude en pourcentage par rapport aux témoins.

ALTITUDE : HYDRATE DE CHLORAL
(I.P. 15 mn avant)

Lots	dosage mg/kg	n	CALCUL SUR LES DUREES DE SURVIE					% de mortalité en fonction de l'altitude exprimée en mm de Hg			
			moyenne en mn	e.s.m.	\$2	t	%				
Témoins	-	20	10,244	0,767	11,770	-	0	260	210	160	110
H.DE CHLORAL	80	20	14,826	0,517	5,346	4,9519	+ 44,73	0	55 %	85 %	100 %
Témoins	-	20	13,331	1,037	21,498	-	0	0	20 %	55 %	90 %
H.DL CHLORAL	160	20	16,379	0,551	6,073	2,596	+ 22,86	0	0 %	30 %	90 %
Témoins	-	20	15,660	0,850	14,459	-	0	0	10 %	35 %	90 %
H.DE CHLORAL	250	20	18,356	0,396	3,150	2,873	+ 17,21	0	0 %	10 %	70 %

Lots	Doses mg/kg	n	CALCUL SUR LES DUREES DE SURVIE						% de mortalité en fonction de l'altitude exprimée en mm de Hg				
			Moyenne en mn	esm	s ²	t	%	260	210	160	110		
Témoins	-	20	11,20	0,725	10,530	-	0	0 %	30 %	85 %	100 %		
CLOMETHIAZOLE	50	20	11,85	0,995	19,825	0,527	+ 5,80	10 %	35 %	55 %	100 %		
Témoins	-	20	11,45	0,880	15,523	-	0	5 %	35 %	75 %	100 %		
CLOMETHIAZOLE	100	20	14,17	0,915	16,796	2,145	+23,80	5 %	10 %	35 %	100 %		
Témoins	-	20	9,40	0,748	11,226	-	0	10 %	50 %	90 %	100 %		
CLOMETHIAZOLE	150	20	11,52	0,754	11,380	1,999	+22,61	5 %	35 %	90 %	100 %		

Lots	Doses mg/Kg	n	CALCUL SUR LES DUREES DE SURVIE						% de mortalité en fonction de l'altitude exprimée en mm de Hg			
			Moyenne en mg	esm	s ²	t	%	260	210	160	110	
Témoins	-	20	10,370	0,888	15,777	-	0	5 %	55 %	80 %	100 %	
PENTOBARBI- TAL.	15	20	12,604	0,694	9,629	1,982	+21,54	0 %	15 %	65 %	100 %	
Témoins	-	20	8,541	0,557	6,210	-	0	10 %	75 %	100 %	100 %	
PENTOBARBI- TAL.	30	20	12,945	0,601	7,227	5,373	+51,56	0 %	10 %	65 %	100 %	
Témoins	-	20	11,737	0,719	10,352	-	0	5 %	15 %	85 %	100 %	
PENTOBARBI- TAL.	60	20	13,175	0,886	15,718	1,259	+12,25	0 %	30 %	60 %	95 %	

Lots	Doses mg/kg	n	CALCUL SUR LES DUREES DE SURVIE						% de mortalité en fonction de l'altitude exprimée en mm de Hg			
			Moyenne en mn	esm	s ²	t	%	260	210	160	110	
Témoins	-	20	8,385	0,487	4,761	-	0	5 %	75 %	100 %	100 %	
SECOBARBITAL	15	20	8,155	0,626	7,841	0,289	- 2,74	5 %	70 %	100 %	100 %	
Témoins	-	20	11,823	0,841	14,163	-	0	0 %	25 %	70 %	100 %	
SECOBARBITAL	30	20	14,927	0,483	4,668	3,199	+26,25	0 %	5 %	30 %	100 %	
Témoins	-	20	9,365	0,919	16,884	-	0	10 %	65 %	80 %	100 %	
SECOBARBITAL	60	20	8,428	0,664	8,818	0,820	-10,00	10 %	70 %	95 %	100 %	

Lots	Doses mg/kg	n	CALCUL SUR LES DUREES DE SURVIE					% de mortalité en fonction de l'altitude exprimée en mm de Hg				
			Moyenne en mn	esm	s ²	t	%	260	210	160	110	
Témoins	-	20	8,475	0,620	7,697	-	0	5 %	70 %	100 %	100 %	
HYDROXYDIONE	20	20	9,512	0,734	10,793	1,078	+12,23	0 %	55 %	95 %	95 %	
Témoins	-	20	9,025	0,856	14,663	-	0	5 %	65 %	85 %	100 %	
HYDROXYDIONE	40	20	11,850	0,842	14,187	2,352	+31,30	5 %	55 %	75 %	100 %	
Témoins	-	20	9,375	0,572	6,575	-	0	5 %	55 %	100 %	100 %	
HYDROXYDIONE	60	20	13,275	0,557	6,223	4,881	+41,60	0 %	10 %	80 %	100 %	

On peut à ce propos remarquer tout de suite deux choses :

1) La protection obtenue grâce aux produits utilisés n'est sensible que jusqu'à une pression de 160 mm Hg. Pour une pression inférieure toute protection devient illusoire.

2) L'extrême variabilité des résultats témoins d'une expérience à une autre rend difficile l'interprétation.

A l'examen des temps de survie, dans cette deuxième méthode, on voit que :

- l'hydrate de chloral n'est vraiment actif qu'à la dose la plus faible (80 mg/kg) ;

- le clométhiazole, le pentobarbital, le sécobarbital, ne sont actifs qu'à la dose moyenne utilisée. Nous tenterons, plus loin, d'expliquer ce phénomène ;

- l'hydroxydione voit son action protectrice croître avec la dose.

C- Temps de survie de la Souris en vase clos (Tableaux de 11 à 15).

Les résultats sont exposés, produit par produit comme pour les deux méthodes précédentes.

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	Moyenne en mn.	e.s.m	S ²	t	%
Témoins	-	I.P.	15	20	30,886	3,809	290,31	-	0
DE CHLORAL	80	I.P.	15	20	31,606	2,924	171,07	0,149	+ 2,33
Témoins	-	I.P.	15	20	33,331	2,892	167,24	-	0
DE CHLORAL	160	I.P.	15	20	52,978	4,045	327,31	3,951	+ 58,94
Témoins	-	I.P.	15	20	31,581	1,166	27,18	-	0
H. DE CHLORAL	250	I.P.	15	20	47,260	2,459	120,94	5,761	+ 49,64

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	Moyenne en mn	e.s.m.	s ²	t	%
Témoins	-	I.P.	15	20	32,90	2,076	86,226	-	0
CLOMETHIAZOLE	50	I.P.	15	20	46,20	3,697	73,457	3,136	+ 40,42
Témoins	-	I.P.	15	20	37,80	3,110	193,480	-	0
CLOMETHIAZOLE	100	I.P.	15	20	73,35	3,926	308,341	7,097	+ 94,00
Témoins	-	I.P.	15	20	49,27	2,967	176,170	-	0
CLOMETHIAZOLE	150	I.P.	15	20	78,77	2,285	104,486	7,877	+ 59,87

ASPHYXIE : PENTOBARBITAL

- TABLEAU N° I3 -

Lots	Doses mg/kg	Voie	Délai en mn	n	Moyenne en mn	c.s/n.	s ²	t	%
Témoins	-	I.P.	15	20	32,29	3,08	190,42	-	0
PENTOBARBITAL	15	I.P.	15	20	39,15	4,49	404,31	1,259	+ 21,2"
Témoins	-	I.P.	15	20	33,72	4,21	355,33	-	0
PENTOBARBITAL	30	I.P.	15	20	58,52	5,19	538,72	3,709	+ 73,54
Témoins	-	I.P.	15	20	37,65	1,99	78,97	-	0
PENTOBARBITAL	60	I.P.	15	20	75,90	4,48	402,01	7,800	+ 101,59

ASPHYXIE : SECOBARBITAL

-- TABLEAU N° I4 --

Lots	Doses mg/Kg	Voie	Délai en mn	n	moyenne en mn	E.s.m.	s ²	t	%
Témoins	-	I.P.	15	20	37,725	3,419	233,82	-	0
SECOBARBITAL	15	I.P.	15	20	37,350	3,138	197,00	0,081	- 0,99
Témoins	-	I.P.	15	20	31,625	1,608	51,707	-	0
SECOBARBITAL	30	I.P.	15	20	76,475	3,804	289,35	10,861	+ 141,81
Témoins	-	I.P.	15	20	41,600	2,624	137,75		0
SECOBARBITAL	60	I.P.	15	20	80,925	2,927	171,43	10,002	+ 94,53

Lots	Doses mg/kg	Voie	Délai en mn	n	Moyenne en mn.	e.s.m.	s ²	t	%
Témoins	-	I.P.	15	20	31,406	3,23	208,27	-	0
HYDROXYDIONE	20	I.P.	15	20	39,912	3,86	299,20	1,688	+ 27,08
Témoins	-	I.P.	15	20	25,825	1,45	41,95	-	0
HYDROXYDIONE	40	I.P.	15	20	47,100	4,35	379,96	4,632	+ 82,38
Témoins	-	I.P.	15	20	37,050	3,992	318,76	-	0
HYDROXYDIONE	60	I.P.	15	20	72,225	4,589	421,17	5,783	+ 94,94

Pour cette troisième méthode, l'examen des résultats met en évidence :

- pour l'hydrate de chloral, une protection significative aux doses moyennes et fortes (+ 58,94 % et + 49,64 %) ;
- pour le clométhiazole, une protection à toutes les doses utilisées, maximale pour la dose moyenne ;
- pour pentobarbital, sécobarbital, hydroxydione, des résultats favorables et significatifs aux doses moyennes et fortes.

La protection la plus grande a été obtenue avec le sécobarbital à la dose de 30 mg/kg IP : + 141,80 % d'augmentation du temps de survie.

D- Etude de l'E.E.G. et de l'E.C.G. du Rat en asphyxie.

Méthode.

Nous utilisons des Rats mâles de 300 g, environ. Sous anesthésie rapide à l'halothane, nous cathétérisons la veine du pénis. L'animal est alors trachéotomisé, curarisé (triiodoéthylate de gallamine) et placé sous respiration artificielle. Nous enregistrons d'une part l'électrocardiogramme en D₁, d'autre part l'électrocorticogramme grâce à deux électrodes duremériennes placées de façon symétrique en avant des sutures fronto-pariétales. Ces enregistrements sont effectués sur l'animal maintenu à température constante.

Nous provoquons, successivement, chez le même animal, toutes les trois minutes, des asphyxies par simple arrêt de la pompe.

Pour obtenir une homogénéité des conditions expérimentales, nous avons utilisé l'artifice suivant : la pompe est

remise en marche dès qu'il y a un aplatissement de l'enregistrement cortical pendant deux secondes. Nous réalisons ainsi une série d'asphyxies de même gravité puisque le critère choisi est un critère fonctionnel.

Nous pouvons alors mesurer la sensibilité de l'encéphale à l'anoxie, représentée par le temps d'asphyxie nécessaire pour obtenir un aplatissement du corticogramme, et l'aptitude à la récupération que l'on peut mesurer en déterminant le délai du retour de l'électrogénèse après reprise de la respiration assistée.

Au niveau cardiaque nous avons mesuré le délai d'apparition de la bradycardie choisie comme critère de début des troubles cardiaques. Ceux-ci, en effet, doivent entraîner sur le débit systémique et par conséquent sur l'oxygénation tissulaire des modifications importantes.

Les hypnotiques sont administrés par voie IV aux doses suivantes :

- clométhiazole	100 mg/kg.
- hydrate de chloral	250 "
- sécobarbital	20 "
- pentobarbital	20 "
- hydroxydione	50 "

Toutes ces doses sont hypnotiques et entraînent un sommeil de trentes minutes environ.

Résultats :

Nous avons, chez tous les rats, effectué une première asphyxie témoin avant l'administration de l'hypnotique. Les constantes mesurées lors de cette expérience préliminaire sont prises comme référence pour le calcul des pourcentages.

Tableau 16 - Durées d'asphyxies nécessaires pour obtenir un aplatissement du cortex. Les chiffres sont exprimés en pourcentage de la première valeur trouvée considérée comme témoin.

		1	2	3	4	5	6	7	8
Témoin	100	77,8	64,5	57,1	54,3	52,4	56,3	55,5	52,5
Clomé- thiazole	100	66,1	65,7	65,7	68,3	66,7	67,1	67,4	67,7
Chlorale	100	74,2	90,8	91,5	95,4	97,8	100,3	101,7	98,2
Sécobar- bital	100	67,6	66,1	66,3	66,6	67,8	66,3	70,5	70,4
Pentobar- bital	100	71	74,6	74,5	78,5	78,6	80,1	80,8	82
Hydroxy- dione	100	62,6	63	59,3	63	69,1	63,5	65,6	66,3

Il apparaît que l'aplatissement cortical de deux secondes est obtenu de plus en plus facilement chez les témoins puisque la durée de l'arrêt de la pompe décroît sans discontinuer du début à la fin de l'expérience.

Il semble que seul le chloral, et à un moindre degré le pentobarbital, permettent d'augmenter la résistance du cortex à l'anoxie dans ces conditions expérimentales. En effet après la chute initiale commune à tous les produits, dès la seconde anoxie après l'injection, les valeurs retrouvées, pour le chloral, sont identiques aux valeurs témoins. Par contre, sécobarbital, clométhiazole et hydroxydione paraissent peu actifs. Encore faut-il bien admettre que la protection relative assurée par le chloral et le pentobarbital est extrêmement

faible car en aucun cas nous n'obtenons une durée d'asphyxie inférieure à l'asphyxie témoin. S'il y a action pharmacologique, celle-ci ne s'exerce vraisemblablement pas sur la phase d'asphyxie proprement dite mais probablement sur la phase de récupération. Ceci nous a conduit à étudier ce deuxième facteur : l'aptitude à la récupération après anoxie.

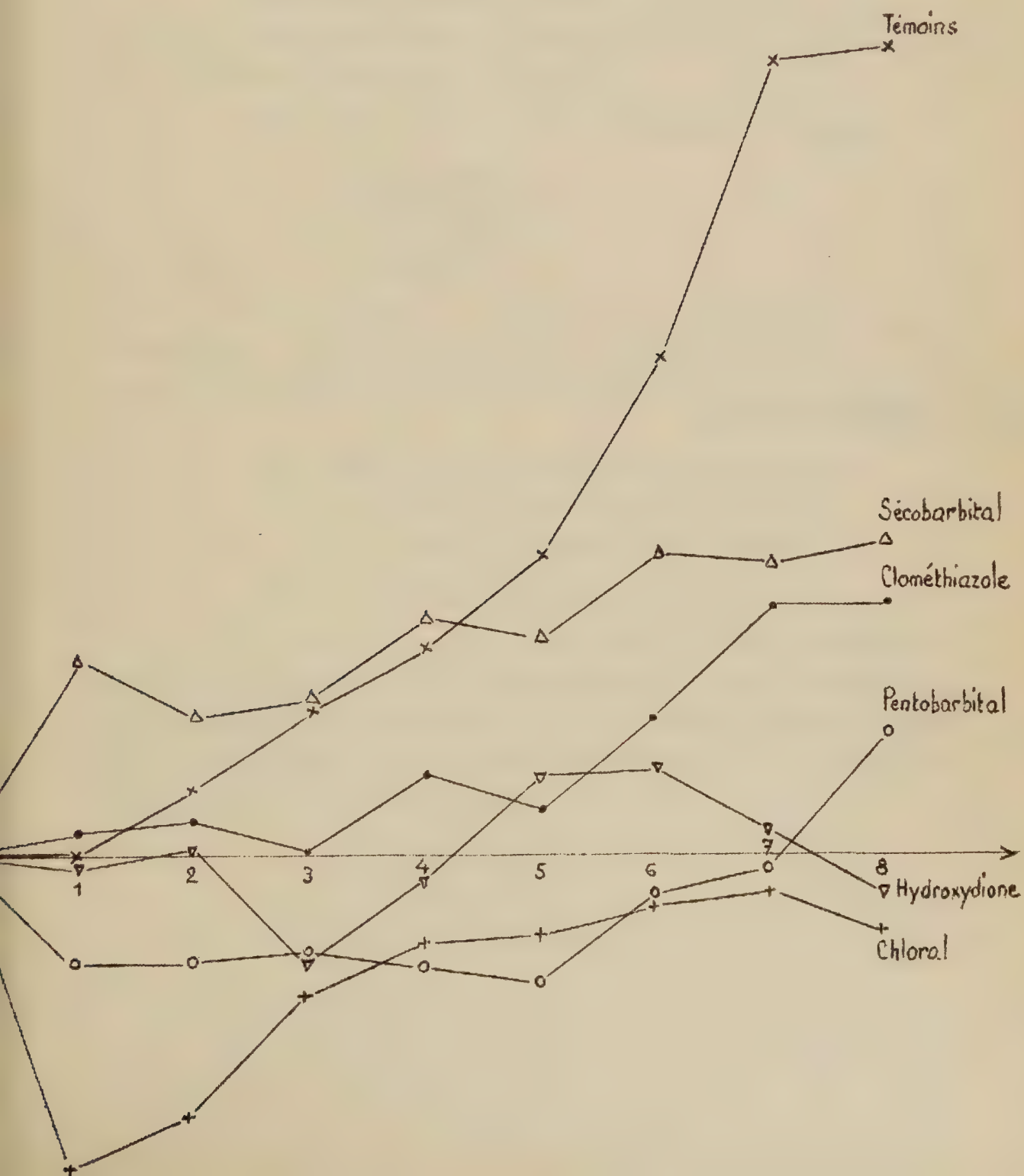
Nous avons réalisé cette expérience en mesurant, après une asphyxie ayant entraîné un aplatissement cortical de deux secondes, le temps séparant la remise en route de la respiration artificielle et le retour à une électrogénèse corticale normale.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 17 et la figure 1.

Tableau 17 : Pourcentages d'augmentation de la durée du silence cortical au cours de 8 asphyxies successives, par rapport à la durée du silence obtenu à la première asphyxie témoin.

	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	0	11,0	24,9	35,7	52,6	86,9	139,6	142,0
Chloral	-54,7	-45,0	-23,6	-15,0	-13,6	- 8,2	- 5,3	- 12,4
Sécobarbital	+34,4	+23,1	+27,4	+42,7	+38,0	+52,9	+51,9	+ 56,2
Pentobarbital	-19,6	-18,2	-16,8	-19,6	-21,0	- 7,9	- 1,6	+ 20,3
Clométhiazole	+ 3,1	+ 6,3	+ 0,9	+14,1	+ 8,0	+24,6	+44,0	+ 44,7
Hydroxydione	- 1,6	1,0	-18,0	- 4,5	+14,2	+16,3	+ 5,1	- 5,9

Figure 1 : Pourcentage d'augmentation de la durée du silence EEG cortical en fonction du nombre d'asphyxies successives par rapport à la durée du silence obtenu à la première asphyxie témoin.



La figure 1 montre que la sévérité des asphyxies va progressivement croissant. En effet chez les témoins, l'aplatissement cortical se prolonge de plus en plus au cours des asphyxies successives.

Tous les hypnotiques utilisés confèrent une protection qui s'installe dès la première asphyxie et est de plus en plus nette par rapport aux témoins.

Par ordre d'efficacité croissante on trouve :

- sécobarbital
- clométhiazole
- hydroxydione
- pentobarbital
- chloral

Ces calculs ne tiennent pas compte de la durée de l'asphyxie. Aussi, pour avoir une estimation meilleure de la protection peut-on calculer le rapport :
$$\frac{\text{durée d'asphyxie en mn.}}{\text{durée du silence en mn.}}$$

La protection sera d'autant meilleure que :

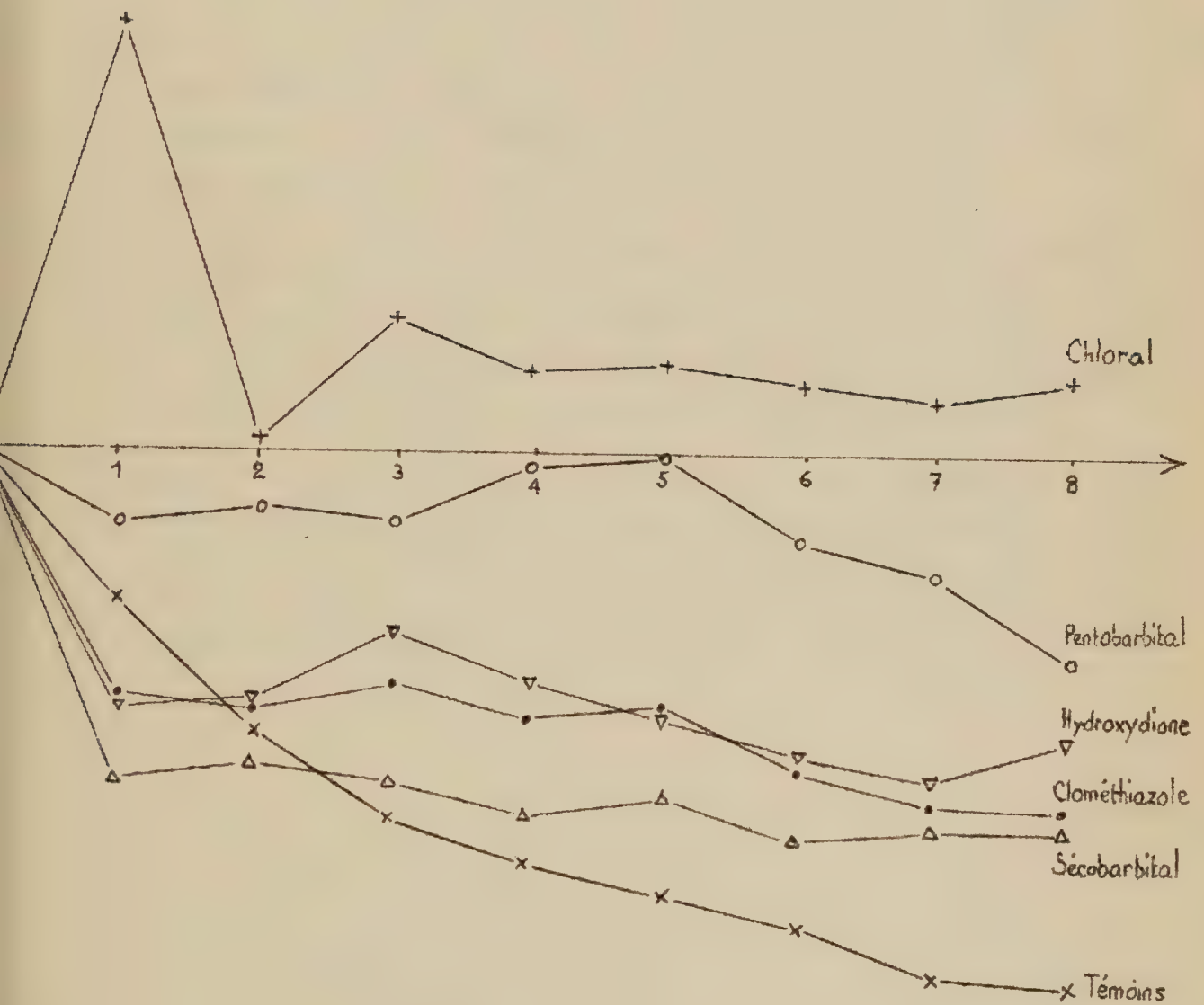
- la durée d'asphyxie sera grande ;
- la durée du silence sera faible.

Ceci est exprimé sur la figure n° 2.

On voit sur cette figure que l'ordre d'efficacité croissante est le même que précédemment ; mais sécobarbital, clométhiazole et hydroxydione se retrouvent groupés proches des valeurs témoins, alors que pentobarbital et chloral sont plus dissociés.

Figure n°2 : Evolution en pourcentages des durées d'asphyxies
durées du silence

en fonction des asphyxies successives par rapport à la
valeur initiale de ce rapport.



Le second aspect auquel il faut s'attacher au cours de ces expériences est l'action de l'asphyxie sur le myocarde et les relations qui peuvent exister entre les modifications du rythme cardiaque et l'apparition du silence électroencéphalographique cortical.

Le coeur réagit à l'asphyxie par une tachycardie intense à laquelle fait suite brutalement une bradycardie. Nous avons étudié le délai d'apparition de cette bradycardie, et constaté, chez les témoins, que son apparition est d'autant plus rapide que le nombre d'asphyxies augmente.

Tous les hypnotiques utilisés retardent l'apparition de cette bradycardie. Il est difficile de dire si ce retard est bénéfique ou non ; il semble cependant que l'aplatissement du tracé cortical, puis sa réapparition soient consécutifs à l'apparition et à la disparition de cette bradycardie.

Pour étudier cette relation coeur-encéphale, nous avons établi le rapport du temps d'asphyxie nécessaire à l'apparition de la bradycardie à celui qui détermine l'aplatissement du tracé. Nous avons ainsi obtenu les rapports qui figurent dans le Tableau n° 18.

Tableau 18 : rapport des temps : apparition de la bradycardie
aplatissement du tracé EEG
 au cours de 8 asphyxies successives.

	0 témoin	1	2	3	4	5	6	7	8
Témoins	0,50	0,64	0,63	0,55	0,51	0,53	0,51	0,51	0,55
Clomé- thiazole	0,59	0,87	0,87	0,84	0,82	0,82	0,79	0,78	0,77
Chloral	0,89	0,93	0,93	0,90	0,90	0,87	0,84	0,84	0,86
Sécobar- bital	0,54	0,81	0,81	0,77	0,77	0,72	0,77	0,70	0,70
Pentobar- bital	0,66	0,89	0,88	0,88	0,85	0,85	0,84	0,78	0,78
Hydroxy- dione	0,52	0,96	0,97	0,97	0,96	0,85	0,95	0,93	0,87

Nous constatons que ce rapport est proche de 0,5 chez les témoins, ce qui indique que la bradycardie précède toujours le silence cortical. Chez les animaux traités par un hypnotique ce rapport est de 0,8-0,9 et là encore la bradycardie précède le silence cortical. Mais il semble que l'action des hypnotiques se manifeste plus sur le numérateur c'est à dire sur l'apparition de la bradycardie que sur la disparition de l'électrogénèse corticale.

Discussion

À la lueur de ces résultats, un certain nombre de conclusions peuvent être tirées.

Parmi les trois méthodes utilisant la Souris, nous remarquons d'abord que celle qui fait appel au temps de survie électrocardiographique de la Souris curarisée, n'a pas donné de résultats concordants avec ceux de la littérature. En effet, l'action protectrice n'est obtenue qu'avec certains hypnotiques et pour certaines doses isolées, le seul résultat très significatif étant le fait du succobarbital à la dose de 45 mg/kg (+ 59,9 % d'augmentation du temps de survie - voir tableau 19).

L'inconstance et la dispersion des résultats favorables rendent très difficile leur interprétation.

Plusieurs éléments peuvent intervenir pour expliquer les difficultés rencontrées. Nous nous adressons à l'ECG qui ne donne aucune notion sur la survie réelle de l'animal, l'électrogénèse cardiaque, seul critère mesuré, n'apportant pas d'indication sur les modifications hémodynamiques et leur retentissement encéphalique notamment.

D'autre part, cette méthode nécessite des doses importantes de curarisant qui, par elles-mêmes, peuvent modifier les réponses enregistrées.

Les deux méthodes suivantes qui ont recours, l'une à l'hypoxie d'altitude, l'autre à l'asphyxie en air confiné, paraissent déjà plus intéressantes. Les résultats obtenus avec les hypnotiques dans les deux cas ont été assez régulièrement positifs (voir tableau 19 p. 68). La protection est retrouvée pour tous les produits. Cependant, on peut faire à propos de ces résultats quelques remarques :

a) Pour le pentobarbital, le sécobarbital et le clométhiazole, l'action protectrice semble passer par un maximum lorsque les doses croissent et diminuer ensuite pour les doses les plus fortes. A faible dose, ces produits ont peu d'efficacité. L'effet protecteur augmente avec la dose jusqu'au moment où, pour une posologie trop élevée, on voit disparaître l'action bénéfique. Ce phénomène pourrait s'expliquer de deux manières :

1) On peut concevoir que l'anoxie, qui potentialise certaines propriétés des hypnotiques (augmentation du temps de sommeil au pentobarbital et à l'hydrate de chloral (4)) potentialise également les effets toxiques apparaissant pour les plus fortes doses.

2) On peut aussi supposer que la dépression respiratoire provoquée par ces produits, pour des doses dépassant, même de peu, la dose hypnotique, ne permet pas une protection par rapport aux témoins.

A l'appui de cette deuxième hypothèse on peut tirer argument de la constatation suivante : l'inefficacité de ces trois produits (pour la dose la plus forte employée) est maximum dans le cas d'une hypoxie d'altitude. Elle est au contraire moins frappante au cours de l'asphyxie. Tout se passe comme si la respiration de l'animal en asphyxie était prolongée grâce au

- TABLEAU N° 19 -

	H. de Chloral			clométhiazole			Pentobarbital			Séobarbital			Hydroxydione		
Doses en mg/kg	80	160	250	50	100	150	15	30	45/60	15	30	45/60	20	40	60
ECG Souris curarisée	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	* +	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	* +	N.S.	**	* +	N.S.	N.S.
	**	* +	**	N.S.	57,85		39,26					59,88	54,48		
Altitude	44,73	22,06	17,21	N.S.	23,80	N.S.	N.S.	51,56	N.S.	N.S.	26,25	N.S.	N.S.	* +	* +
	**	**	**	**	**	**		**			**			31,30	41,60
Souris en Asphyxie	N.S.	58,94	49,04	40,42	94	59,87	N.S.	73,54	101,59	N.S.	141,01	94,53	N.S.	82,38	94,94

** p < 0,01

* 0,01 < p < 0,05

stimulus physiologique qu'est l'hypercapnie, alors que l'animal en altitude, privé de ce stimulus serait plus sensible à l'action dépressive respiratoire des produits employés.

b) Le deuxième point qui mérite d'être soulevé dans cette discussion est le rôle du sommeil dans la protection.

En effet, pentobarbital, sécobarbital et hydroxydione ne développent leur action protectrice, dans ces conditions expérimentales qu'à partir des doses hypnotiques. L'hypothèse d'une protection par le simple mécanisme d'un ralentissement de tous les métabolismes sous hypnose peut donc être évoqué. Cependant, le chloral, et à un moindre degré le clométhiazole, présentent un effet protecteur à dose non hypnotique (Tableau 19). Ceci laisse supposer que la protection n'est pas entièrement dépendante de l'état de sommeil.

c) Enfin, l'utilisation de l'animal entier, et l'adoption de l'arrêt respiratoire comme seul critère d'une éventuelle protection vis-à-vis des effets d'une hypoxie au niveau du système nerveux central est un schéma expérimental trop grossier pour espérer des résultats satisfaisants.

C'est pour pallier cet inconvénient que nous avons tenté l'utilisation de l'E.E.G. du Rat soumis à des asphyxies successives.

Tous les produits ont été administrés par voie intraveineuse à des doses hypnotiques équivalentes (entraînant 30 mn. de sommeil).

Les résultats obtenus avec ce type d'expérience montrent que l'on peut avoir une protection tant sur les effets immédiats de l'asphyxie que sur la récupération postasphyxique.

Cette protection est la plus évidente pour le chloral et le pentobarbital. Cependant il faut reconnaître que lors de l'enregistrement simultané de l'E.E.G. et de l'E.C.G. on constate que l'apparition des troubles électrocardiographiques (traduits par la bradycardie) précède toujours l'aplatissement cortical. De même, le retour à un tracé électrocardiographique normal précède toujours la normalisation du corticogramme. Il semble donc qu'il y ait une relation entre les troubles cardiaques et les modifications de l'électrogénèse corticale, et, comme l'action protectrice des hypnotiques semble plus nette sur les troubles cardiaques que sur les troubles corticaux, nous ne pouvons pas affirmer que ce soit réellement une action protectrice au niveau du système nerveux central que nous mesurons.

L'examen de tous les résultats obtenus avec ces quatre méthodes classiques nous a permis de constater, pour les hypnotiques, une concordance avec les résultats trouvés dans la littérature (à l'exception de la première méthode). Dans la plupart des cas, la protection vis-à-vis des effets de l'hypoxie est apparue pour des doses hypnotiques.

Afin de vérifier si cet effet n'était pas dû simplement à la dépression centrale puissante entraînée par ces hypnotiques, nous avons tenté de retrouver ce type de protection avec des produits non hypnotiques, et nous avons utilisé, dans ce but, la technique faisant appel à la Souris en asphyxie.

Sur cette technique ont été essayés les produits suivants :

Sédatifs du système nerveux central :

Phénobarbital, qui à la dose de 10 mg/Kg IP n'est en aucun cas hypnotique.

Deux anti-épileptiques : triméthadione 150 mg/kg. IP
éthosuccinimide 25 mg/kg. PO

Stimulants du système nerveux central :

dexamphétamine	1 mg/kg.	PO
caféine	7,5 mg/kg.	PO
centrophénoxine	100 mg/kg.	IP

Produits interférant avec les processus métaboliques :

piridoxylate	100 mg/kg., 4 jours de suite.	PO
cytochrome c	100 mg/kg.	IP.

Vasodilatateurs.

isoprénaline	0,040 mg/kg.	IP
papavérine	15 mg/kg.	IP

Les résultats sont exposés dans le Tableau 20 qui montre, pour chaque produit, le temps de survie, celui des témoins, le pourcentage d'augmentation par rapport aux témoins et le degré de signification.

- TABLEAU N° 20 -

Temps de survie des souris soumises à une asphyxie par air confiné.

produits	doses mg/kg	Voie	délai mn.	n	Temps survie mn.	e.s.m	t	%
amphétamine témoins	1	PO	15	20 30	30,25 30,13	3,757 2,018	0,028	+ 0,40
caféine témoins	7,5	PO	15	20 20	30,32 32,00	3,030 2,326	0,309	- 3,69
centrophéno- xine. témoins	100	IP	15	20 40	32,10 34,32	3,610 2,880	0,481	- 6,47
piridoxylate témoins	100	PO 4 j.	60	20 40	43,30 31,08	6,44 2,55	1,762	+39,32
cytochrome c. témoins	100	IP	15	20 20	37,15 40,85	3,71 4,50	0,997	- 9,05
cytochrome c. témoins	100	IP	15	20 40	40,15 36,67	4,05 3,39	0,858	+ 9,49
phénobarbi- tal. Témoins	100	IP	15	18 18	43,61 35,94	5,95 3,28	1,289	+21,34
triméthas- dione. témoins	150	IP	15	20 40	32,80 38,22	3,25 3,43	1,038	-14,19
éthosuximi- de. Témoins	25	PO	30	20 40	34,42 38,76	2,934 3,389	0,968	-11,20
isoprénali- ne. Témoins	0,04	IP	15	20 40	40,55 36,67	5,470 3,390	0,603	+10,58
papavérine Témoins	15	IP	15	20 40	49,10 38,76	5,280 3,389	1,647	+26,67
papavérine Témoins	15	IP	15	20 20	39,62 29,60	5,25 1,28	1,852	+33,85

Aucun résultat n'est statistiquement significatif (Tableau 20).

Les seuls produits qui semblent conférer une certaine protection et pour lesquels un effet significatif serait peut-être démontré en augmentant le nombre d'animaux en expérience sont :

- phénobarbital : + 21,34 % d'augmentation du
temps de survie
- piridoxylate : + 39,32 %
- papavérine : + 26,67 % et 33,85 %

Au total, au terme de cette série d'expériences, nous pouvons discuter la valeur et l'intérêt des quatre méthodes utilisées.

Sur les hypnotiques, la technique du temps de survie E.C.G. de la Souris curarisée n'a pas donné satisfaction. L'absence de concordance de nos résultats avec ceux de la littérature et la difficulté de leur interprétation nous amènent donc à rejeter ce modèle expérimental.

La mesure des temps de survie de la Souris en altitude et en air confiné a retenu un peu plus notre attention.

Cependant, si nous avons obtenu des résultats positifs avec les hypnotiques, à des doses souvent fortes provoquant le sommeil, aucune protection statistiquement significative n'a pu être mise en évidence avec les autres produits essayés. Seule une tendance favorable s'est dessinée pour le piridoxylate, la

la papavérine, et le phénobarbital (à dose faible), ce qui laisse espérer la possibilité de mettre en évidence une protection avec des produits non hypnotiques, mais à l'aide d'une technique plus fine.

En effet, il paraît très difficile de démontrer une action protectrice en choisissant un critère aussi grossier qu'un temps de survie. Il semble également que l'hypoxie soit ici trop violente pour laisser une chance aux médicaments d'être efficaces.

L'étude de l'E.E.G. et de l'E.C.G. chez le Rat nous rapproche déjà plus du système nerveux central. Pourtant la corrélation que nous avons pu établir entre l'apparition des troubles cardiaques et celle des troubles électrocorticographiques nous porte à croire que nous mettons en évidence une protection au niveau cardiaque plutôt qu'au niveau central.

C'est en raison du caractère critiquable de toutes ces techniques que nous avons tenté de trouver une méthode permettant de mettre en évidence chez le petit animal le retentissement sur le système nerveux central d'une hypoxie modérée compatible avec la survie.

Nous savons que les troubles provoqués par l'hypoxie chez l'Homme concernent en premier lieu le psychisme et la coordination.

Nous avons cité précédemment les méthodes employées par PASTUSHENKOV (50), et par ROSENSTEIN (68) qui prennent comme critère, respectivement chez le Chien et le Rat, l'apparition de troubles de la coordination motrice pour apprécier l'effet de l'hypoxie.

Pour notre part, nous avons utilisé un test de comportement chez la Souris décrit sous le nom de test de "la planche à trous" (BOISSIER et SIMON (7,8)).

- Ce test mesure la réaction d'exploration de la Souris qui est en rapport avec sa "curiosité" et son désir de fuite.

- Il nécessite une manipulation minime des animaux et est ainsi compatible avec l'utilisation d'un caisson à dépression.

- Il dure peu de temps et permet ainsi l'étude des effets aigus de l'hypoxie.

II- METHODE DE "LA PLANCHE A TROUS" EN ALTITUDE FICTIVE : DESCRIPTION ET RESULTATS

METHODE

L'hypoxie réalisée est de type hypoxique par mise en altitude fictive dans un caisson à dépression. La pression barométrique passe de 760 mm de Hg à 425 mm de Hg en 90 secondes. A ce stade, la pression partielle d'oxygène est de 79,4 mm de Hg et l'altitude fictive est de 4570 mètres.

L'observation des animaux sur la planche à trous est réalisée de la façon suivante : l'animal est placé sur la planche, le caisson est fermé rapidement et la décompression commence ; 30 secondes sont nécessaires pour réaliser ces manoeuvres, temps pendant lequel l'observateur ne compte pas les "explorations". Dès la mise en route du moteur, on entreprend le comptage et les résultats sont notés minute par minute pendant 5 minutes, puis cumulés.

Nous opérons par lots homogènes de 10 souris mâles de 18 à 22 g et, à chaque expérience, 4 lots sont étudiés dans les mêmes conditions d'éclairage, de température et de bruit, selon la répartition suivante :

- un lot témoin et un lot traité à la pression barométrique 760 mm Hg ;
- un lot témoin et un lot traité à la pression barométrique 425 mm Hg.

Le Tableau 21 précise les produits étudiés, la dose, la voie d'administration et le délai séparant celle-ci de la mise en expérience.

- TABLEAU N° 21 -

PRODUITS UTILISES, POSOLOGIE, VOIE ET CHRONOLOGIE DE
L'ADMINISTRATION

Produits	Dose en mg/kg	Voie d'admini- stration	Délai avant mise en caisson en mn
dexamphétamine	1	PO	15
caféine	7,5	PO	15
centrophénoxine	100	IP	15
pyridoxylate	100	IP	15
pyridoxylate	100 4 jours de suite	PO	4 h
cytochrome C	100	IP	15
sécobarbital	5	IP	15
phénobarbital	10	IP	15
phénobarbital	10 4 jours de suite	IP	4 h
hydroxydione	7	IP	15
clométhiazole	15	IP	15
diazepam	1	IP	15
triméthadione	150	IP	15
éthosuximide	250	PO	30
phénytoïne	50	PO	30
noradrénaline	0,02	IP	15
isoprénaline	0,02	IP	15
isoprénaline	0,04	IP	15
papavérine	0,5	IP	15
papavérine	15	IP	15
nitroglycérine	0,5	IP	15
dipyridamole	2,5	IP	15
dipyridamole	10	IP	15
ouabaïne	0,5	IP	15

RESULTATS

1°) Influence de la pression barométrique sur l'"exploration" de la souris (fig. 3)

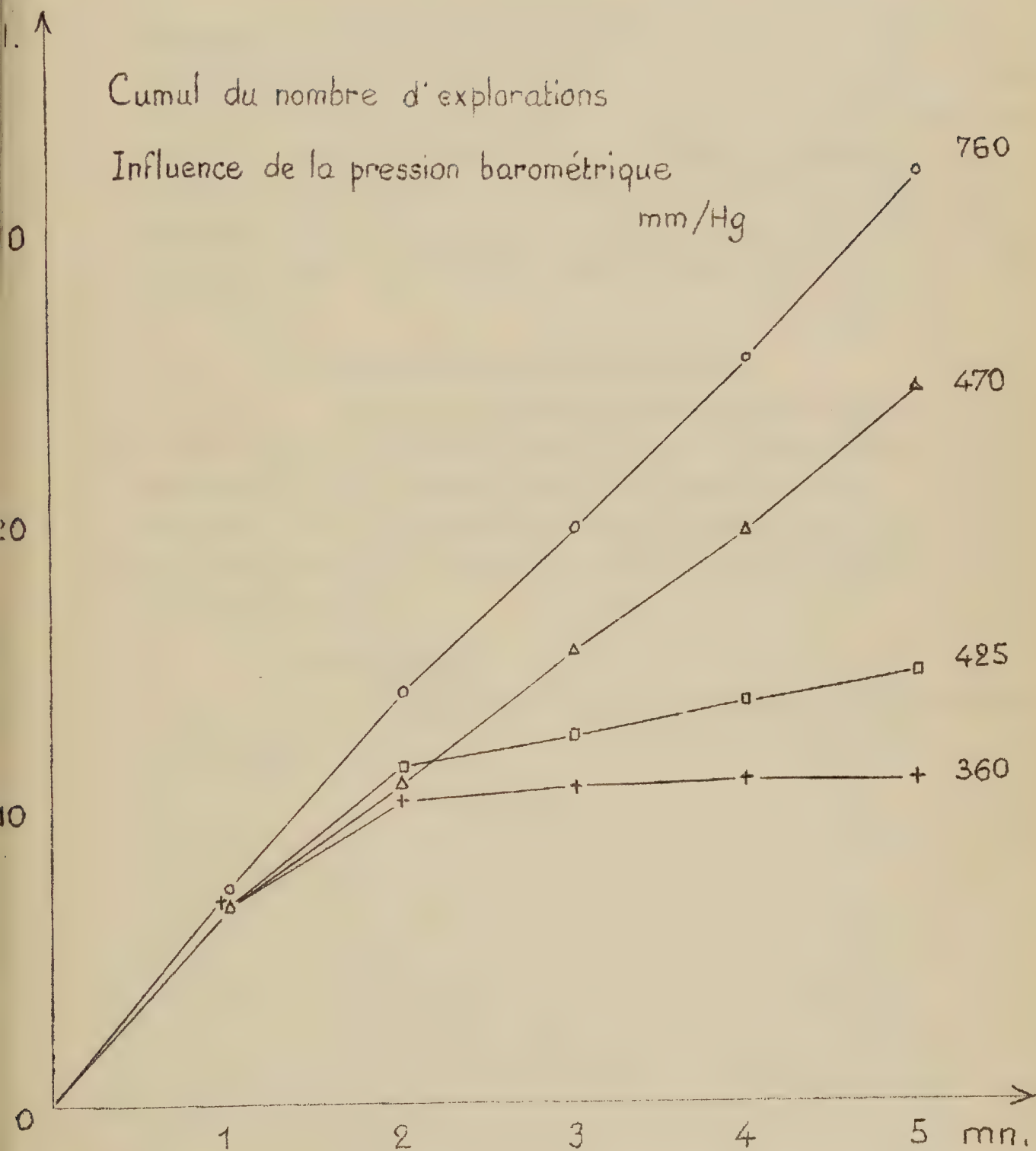
A pression atmosphérique 760 mm/Hg, dans nos conditions expérimentales d'environnement, d'éclairage, de température et de bruit, les animaux explorent un nombre de trous à peu près constant chaque minute pendant les cinq minutes que dure le test. L'expression graphique du cumul des scores est pratiquement rectiligne. Nous avons répété l'expérience en abaissant la pression barométrique à différentes valeurs, la durée de la variation étant toujours la même (90 sec.). Une diminution du nombre d'explorations apparaît à partir d'une pression barométrique de 470 mm Hg ; à 360 mm Hg il n'y a plus du tout d'exploration ni mouvement de l'animal ; à 425 mm Hg il persiste une exploration faible, significativement différente de celle à 760 mm Hg. C'est cette pression que nous avons choisie pour toutes nos expériences.

2°) Essais de certains médicaments

a) Choix du mode d'expression

Certains des produits que nous avons étudiés présentent une action nette sur le test de la planche à trous dans le sens d'une augmentation ou d'une diminution d'exploration à 760 mm de Hg. Afin de pouvoir comparer les courbes, nous avons exprimé tous les résultats en pourcentage du cumul total des explorations obtenues à 760 mm de Hg dans la série considérée.

Figure n° 3



A 425 mm de Hg nous n'utilisons pour exprimer nos résultats que les chiffres obtenus à partir de la 2ème minute, moment où est atteinte l'altitude fictive. Nous calculons, par la méthode des moindres carrés, la pente des droites représentant l'évolution de l'exploration pendant ce temps. Tous ces résultats sont exprimés par comparaison entre les pentes d'exploration des animaux traités et des animaux témoins. La figure 4 donne, avec le sulfate de dexamphétamine, un exemple de nos résultats.

b) Choix des doses administrées

Pour la plupart des médicaments employés, nous avons utilisé la première dose donnant l'effet attendu de ce médicament (dose anticonvulsivante, dose excitante, etc ...). Parfois, des effets secondaires trop importants sur la motilité ou l'exploration de la souris nous ont amené à modifier les doses employées.

c) Résultats

L'ensemble de nos résultats est rassemblé dans le Tableau n° 22.

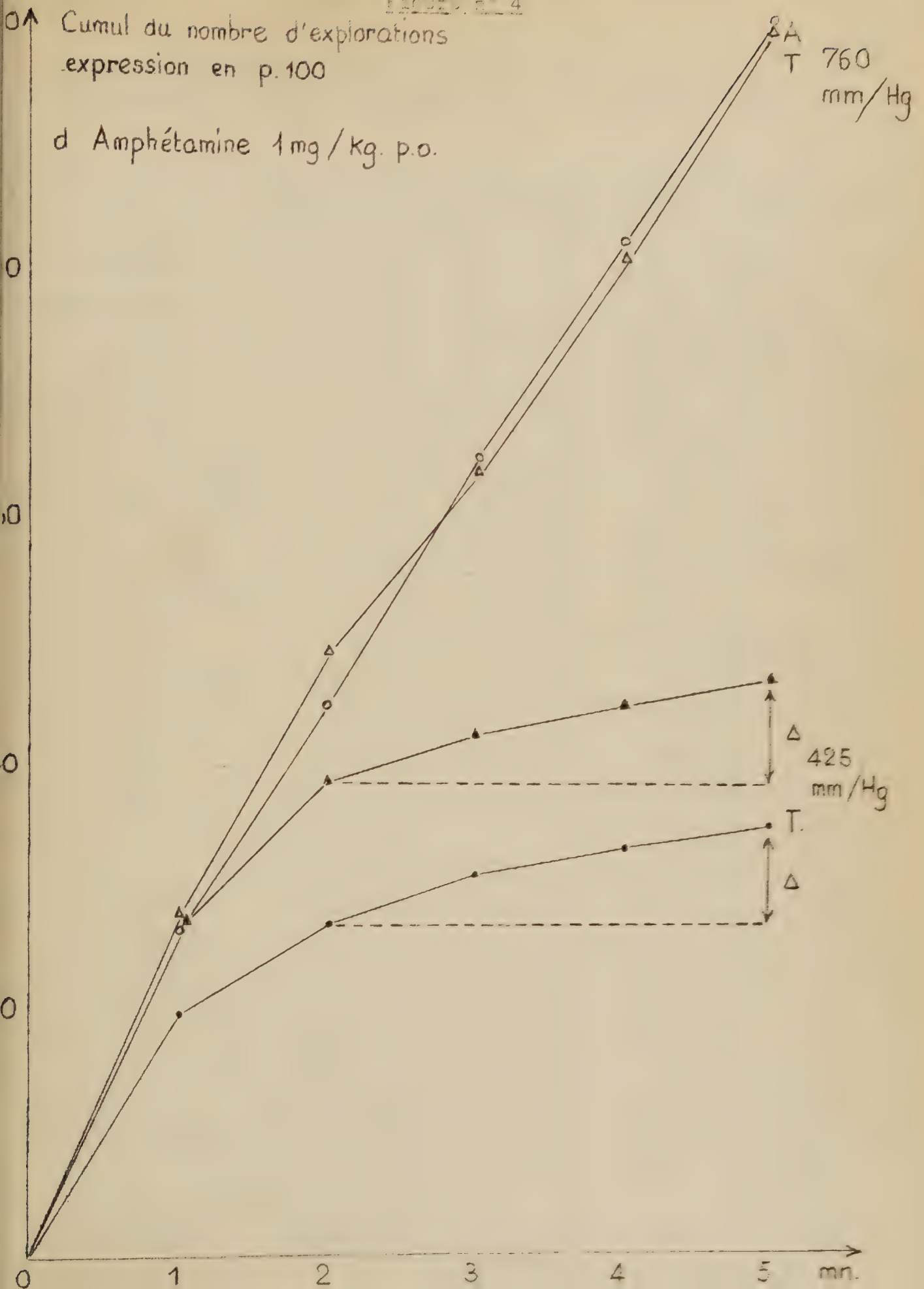


TABLEAU n°22 - Différences entre les pentes moyennes des droites d'exploration (à 425 mmHg) entre les groupes traités et témoins du même jour : classification par ordre décroissant.

Produits	Pente e.s.m ani.traités	Pente e.s.m ani.témoins	Différence	Probabilité
Cytochrome C	10,20 $\pm$ 1,21	3,50 $\pm$ 1,04	6,70	$p < 0,001$
Clométhiazole	9,69 $\pm$ 1,33	4,31 $\pm$ 0,76	5,38	$p < 0,01$
Ethosuximide	9,66 $\pm$ 2,17	4,96 $\pm$ 0,65	4,70	$0,05 < p < 0,10$
Pyridoxylate (4 j)	9,43 $\pm$ 1,29	5,17 $\pm$ 1,09	4,26	$0,02 < p < 0,05$
Phénobarbital	8,42 $\pm$ 0,85	4,22 $\pm$ 0,70	4,20	$0,02 < p < 0,05$
Isoprénaline (40 μ g)	8,28 $\pm$ 1,45	4,24 $\pm$ 0,63	4,04	$p = 0,02$
Dipyridamole (10mg)	8,84 $\pm$ 1,14	4,80 $\pm$ 0,69	4,04	$0,01 < p < 0,02$
Triméthadione	9,41 $\pm$ 1,00	6,12 $\pm$ 0,94	3,29	$0,02 < p < 0,05$
Isoprénaline (20 μ g)	5,88 $\pm$ 0,89	3,87 $\pm$ 0,68	2,01	N.S
Sécobarbital	6,30 $\pm$ 1,20	4,31 $\pm$ 0,76	1,99	N.S.
Dipyridamole(2,5mg)	5,80 $\pm$ 0,31	4,26 $\pm$ 0,33	1,54	N.S.
Centrophénoxine	5,28 $\pm$ 0,74	4,03 $\pm$ 0,49	1,25	N.S.
Phénytoïne	6,06 $\pm$ 1,30	4,96 $\pm$ 0,65	1,10	N.S.
Papavérine (15mg)	5,96 $\pm$ 1,55	4,92 $\pm$ 1,15	1,04	N.S.
Caféine	2,45 $\pm$ 0,27	2,77 $\pm$ 0,49	0,32	N.S.
Noradrénaline	7,78 $\pm$ 1,77	7,58 $\pm$ 2,19	0,20	N.S.
Dexamphétamine	2,71 $\pm$ 0,38	2,77 $\pm$ 0,49	-0,06	N.S.
Pyridoxylate	3,88 $\pm$ 0,51	4,03 $\pm$ 0,49	-0,15	N.S.
Ouabaïne	5,39 $\pm$ 2,46	6,24 $\pm$ 1,70	-0,85	N.S.
Phénobarbital (4j)	5,60 $\pm$ 1,11	6,70 $\pm$ 1,05	-1,10	N.S.
Hydroxydione	3,20 $\pm$ 0,59	4,31 $\pm$ 0,76	-1,11	N.S.
Papavérine(0,5mg)	3,96 $\pm$ 0,92	5,24 $\pm$ 1,35	-1,28	N.S.
Diazepam	3,92 $\pm$ 0,84	6,12 $\pm$ 0,92	-2,1	N.S.
Nitroglycérine	2,59 $\pm$ 0,59	5,24 $\pm$ 1,35	-2,65	N.S.

DISCUSSION

Nous avons utilisé pour nos expériences un certain nombre de produits :

- des psychostimulants ;
- des produits réputés pour protéger l'organisme vis-à-vis des effets de l'hypoxie (cytochrome ...) ;
- des hypnotiques dont l'action protectrice est expérimentalement prouvée (QUASTEL J.H. and WHEATLY A.H.M. 1932) (54).
- des anticonvulsivants (clométhiazole, diazepam) ;
- des médicaments utilisés dans le traitement du choc (noradrénaline, isoprénaline ...) ;
- des produits à action cardiovasculaire (nitroglycérine, papavérine ...).

Une amélioration des performances des animaux soumis à une baisse de pression barométrique a été obtenue avec des produits à actions très différentes et souvent éloignées des mécanismes par lesquels on pouvait prévoir une telle amélioration : stimulation centrale, interférence au niveau des processus métaboliques, modification des conditions circulatoires.

1°) Stimulation centrale

Des nooanaleptiques, l'amphétamine, la caféine, ne se sont pas montrés efficaces vis-à-vis de l'hypoxie aux doses où nous les avons utilisés, bien que celles-ci soient suffisantes

pour entraîner un effet excitant à pression atmosphérique. Dès l'arrivée en altitude fictive, l'excitation initiale cesse complètement et les animaux ont un comportement identique à celui des témoins.

2°) Interférence au niveau des processus métaboliques

Le cytochrome C, accepteur d'électrons dont le rôle est très important dans les chaînes oxydatives, semble efficace vis-à-vis des effets de l'hypoxie dans nos conditions expérimentales, confirmant ainsi que nous étudions bien une répercussion fonctionnelle de l'hypoxie créée et qu'il est possible d'y remédier pharmacologiquement.

Le pyridoxylate, produit qui entraîne une diminution de la consommation d'O₂ et une protection de l'animal contre les effets d'une hypoxie (LAMARCHE M. et Coll. (36)) (DUCHENE-MARULLAZ P. et Coll. 1968) (23), n'entraîne d'amélioration de l'exploration à 425 mm de Hg qu'après administration pendant 4 jours de suite, une dose unique étant totalement inefficace. Il semble donc que cet effet protecteur soit bien dû à une modification métabolique nécessitant un délai suffisant pour s'installer. Un mécanisme d'action voisin pouvait être envisagé pour expliquer l'action du phénobarbital qui, lui aussi, entraîne une diminution de la consommation d'oxygène au niveau du système nerveux central. Cet effet semble immédiat car il apparaît dès la 15ème minute. Cependant, après un traitement de 4 jours, nous ne notons plus d'activité du phénobarbital sans que nous puissions préciser s'il s'agit d'un phénomène d'induction enzymatique.

D'autre part, la triméthadione, l'éthosuximide, le clométhiazole, également anticonvulsivants, présentent une activité favorable sur notre test sans qu'il soit possible de la rattacher à une diminution de la consommation d'oxygène.

Une telle hypothèse a été avancée (WILHJELM B.J. 1966) (73) à propos de deux puissants dépressours du système nerveux central : le thiopental et l'hydroxydione, alors que ARNFRED I. et SECHER O. (1962) (3) envisagent, pour expliquer l'action protectrice des barbituriques vis-à-vis des effets de l'anoxie, une augmentation du flux sanguin cérébral.

3°) Modifications des conditions hémodynamiques générales sous l'hypoxie.

La ouabaïne est restée sans effet sur notre test, aux doses où nous l'avons employée, ce qui n'est pas surprenant étant donné sa toxicité élevée lorsque l'animal est placé en hypoxie (HARRISON D.C. et Coll. 1966) (27).

Deux particularités sont à noter :

- Cas des vasodilatateurs coronariens : nous avons utilisé la nitroglycérine et le dipyridamole et obtenu des effets inverses. La nitroglycérine semble aggraver les effets de l'hypoxie alors que le dipyridamole est sans action ou améliore les réponses sous hypoxie. La simple vasodilatation coronarienne ne peut donc être retenue ici comme facteur déterminant une amélioration circulatoire suffisante pour lutter contre les effets d'une hypoxie.

- Cas de la papavérine et de l'isoprénaline : ces deux produits entraînent, par des mécanismes différents, une vasodilatation systémique importante. Vis-à-vis de l'hypoxie, sur notre test, nous obtenons des effets inverses. La papavérine est sans effet alors que l'isoprénaline améliore les réponses sous hypoxie, laissant supposer qu'elle agit, ici, par un ensemble de mécanismes différents d'une simple vaso-dilatation systémique.

C O N C L U S I O N S

Les résultats de ce travail, consacré à certaines méthodes utilisables pour l'étude pharmacologique des substances protectrices vis-à-vis des effets de l'hypoxie au niveau du système nerveux central, permettent d'avancer un certain nombre de conclusions.

De l'étude bibliographique effectuée, il ressort d'abord que ce type de recherche pharmacologique se heurte le plus souvent à deux problèmes :

1°) L'absence de substance de référence, connue pharmacologiquement et cliniquement pour ses propriétés protectrices vis-à-vis des effets de l'hypoxie.

2°) L'absence de technique expérimentale simple, capable d'explorer les effets de l'hypoxie et ceux des réactifs pharmacologiques, ceci exclusivement au niveau du système nerveux central.

L'utilisation des méthodes classiques mesurant un temps de survie respiratoire, cardiaque ou électro-encéphalographique nous a permis de retrouver l'action protectrice de certains hypnotiques vis-à-vis de l'hypoxie.

Il faut remarquer cependant que :

a) Ces méthodes ne sont pas spécifiques d'une action sur le système nerveux central.

b) Ces produits sont utilisés à des doses souvent fortes, subhypnotiques ou du moins très sédatives.

c) D'autres produits ont été essayés avec les mêmes techniques sans donner de résultats : il semble, ici, que l'importance de l'hypoxie réalisée pour obtenir l'action mesurée soit trop considérable pour permettre d'espérer un éventuel pouvoir protecteur.

L'ensemble de ces constatations nous a conduit à proposer une méthode faisant appel à un petit animal placé dans des conditions d'hypoxie légère et dont on mesure la capacité d'exploration (méthode dite de la "planche à trous"). Avec cette méthode, qui peut être qualifiée "d'orientation", nous avons mis en évidence les effets protecteurs d'un certain nombre de médicaments appartenant à des catégories thérapeutiques différentes.

Les actions retrouvées peuvent être imputées à plusieurs facteurs :

- interférence au niveau des chaînes d'oxydation (cas du cytochrome) ;

- action sur la consommation d'oxygène (piridoxylate, phénobarbital)

- modifications des conditions hémodynamiques générales sous hypoxie (isoprotérénol, dipyridamole),

sans qu'il soit possible de déterminer lequel de ces facteurs joue un rôle prépondérant dans la protection obtenue.

Il est bien évident que ce modèle expérimental ne concerne que la protection aiguë contre un seul type d'hypoxie - de type hypoxique -. Ceci impose donc, pour compléter l'étude pharmacologique des substances trouvées actives vis-à-vis des effets de l'hypoxie au niveau du système nerveux central, d'envisager :

- d'une part, l'emploi de méthodes électrophysiologiques capables d'analyser de façon plus spécifique le fonctionnement du système nerveux central ;

- d'autre part, l'emploi de techniques capables de créer des hypoxies chroniques qui, seules, se rapprocheront de la physiopathologie humaine.

VU : LE DOYEN :

Signé : BROUET

VU : LE PRESIDENT

Signé : LECHAT

VU :

et permis d'imprimer
LE RECTEUR
de l'Académie de Paris

Signé : MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ABRAMOVA (Zh. I.) - Effects of cortisone and dibazol on acute oxygen deficit.
Ref. Zh. Biol. 1962, 17, 18.
- 2- ANDREEV (S.V.), DOUKUKIN (A.V.), CHECHULIN (Yu.S.) & BUKIN (Yu.V.) -
Effects of pangamic acid on heart and brain hypoxia.
Svoista. Funktsii i Primenenie Akad. SSR Inst. Biokhim. 1965, 80-90, en Russo.
- 3- ARNFRED (I.) & SECHER (O.) - Anoxia and barbiturates : tolerance to anoxia in mice influenced by barbiturates.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1962, 139, 67-74.
- 4- BAUMEL (I.), DE FEO (J.J.) & LAL (H.) - Differential effect of hypobaric hypoxia on potency of CNS depressants in rats and mice.
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 1969, 132, 629-631.
- 5- BERT (P.) - La pression barométrique-recherches de physiologie.
Paris Ed. Masson. 1878.
- 6- BELMONTE (A.) & MONFORT (R.) - Protección farmacológica frente a la anoxia anoxémica hipercapnica provocada por la sumersion experimental. Papel del dipiridamol y de la glucosa.
Rev. Esp. Fisiol. 1966, 22, 61-69.
- 7- BOISSIER (J.R.) & SIMON (P.) - La réaction d'exploration chez la souris.
Thérapie. 1962, 17, 1225-1232.
- 8- BOISSIER (J.R.) & SIMON (P.) - Dissociation de deux composantes dans le comportement d'investigation de la Souris.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1964, 147, 372-387.
- 9- du BOITESSELIN (R.) - Action de la persantine sur le myocarde du Rat soumis à une hypoxie.
Thérapie. 1964, 19, 1291-1296.

- 10- BOUVEROT P. et FITZGERALD R.S.

Origine chémoréflexe des variations de CRF liées aux changements de PO₂.

J. Physiol. 1968, 66, 409.

- 11- CAHN J., MATHIS P., HEROLD M., ALANO J., VAN HOLDEN I.
et BARRE N.

Cerebral anoxia and the electroencephalogramme.

CC Thomas Ed. 1961, 89-104.

- 12- CAHN J., HEROLD M. et BARRE N.

Recherches sur la prolongation du temps de fonction du cœur par le 4-hydroxybutyrate de sodium chez la Souris curarisée.

C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 257-261.

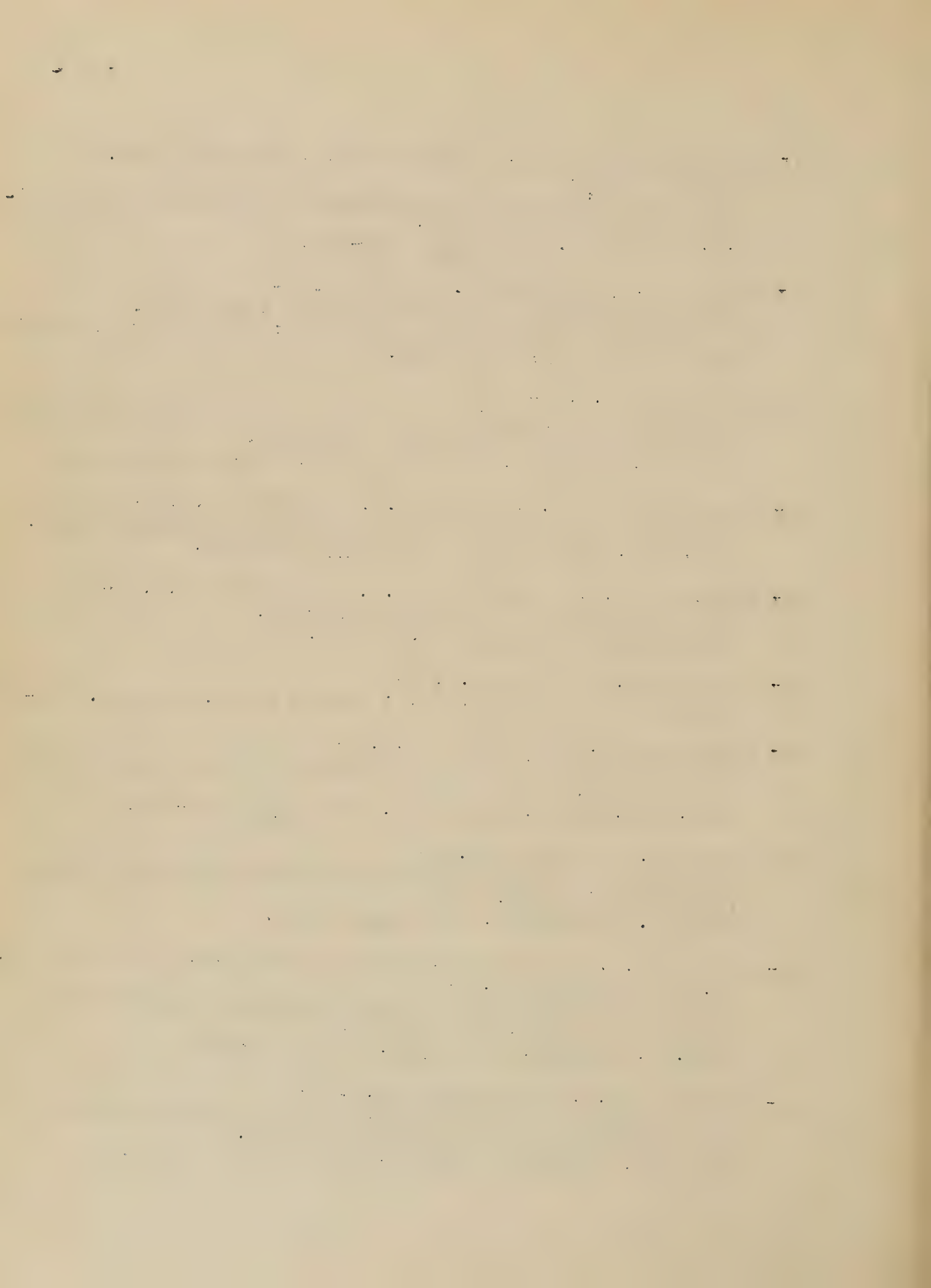
- 13- CHARETON J.Y.

Action of clomethiazole in experimental anoxia.

Acta Psychiat. Scand. 1966 sup., 42, 192, 23-25

- 14- CHEYMOL (J.) & FREYSS-BEGUIN M. -
Action de la procaine et de ses dérivés sur la résistance
du Rat blanc soumis à une hypoxie.
C.R.Soc. Biol. 1962, 156, 606-608.
- 15- CHEYMOL (J.), FREYSS-BEGUIN (M.), BOURDAIS (J.), MATHE (C.) -
Action de quelques dérivés de la procaine sur la résistance
à l'hypoxie et sur la température du Rat blanc.
Thérapie, 1965, 20, 917-929.
- 16- CHEYMOL (J.), FREYSS-BEGUIN (M.), BOURDAIS (J.) -
Action de quelques ammoniums quaternaires dérivés de la
procaine sur la résistance à l'hypoxie et sur la tempéra-
ture du Rat blanc.
C.R. Soc. Biol. 1967, 161, 54-57.
- 17- DALY (M. de B.) & SCOTT (M.J.) -
The effects of stimulation of the carotid body chemore-
ceptors on cardiac output in the dog.
J. Physiol. London, 1959, 147, 23.
- 18- DEREYMAEKER (A.), THEEUWISSEN-LESUISSE (Fr.), BUU HOI (N.P.)
& LAPIERRE (Ch.) -
Experimental cerebral anoxia, protective effects of deri-
vatives of p-chlorophenoxyacetic acid.
Med. Exptl. 1962, 7, 239-44.
- 19- DICKINSON (W.), RICHARDS -
Circulatory effects of hyperventilation and hypoventila-
tion.
in Handbook of Physiology, 1962. Ed. W.F. Hamilton. Section
Circulation, 3, 1892-95.
- 20- DOWNING(S.E.), MITCHELL (J.H.) & WALLACE (A.G.) -
Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hyper-
capnia of the syst. Nerv. Central.
Amer. J. Physiol. 1963, 204, 881-887.
- 21- DRINKER (C.K.) -
Carbon monoxide asphyxia.
Oxford university press 1938, 133.
- 22- DUBICH (S. Ya.) -
Effects of amphetamine and sodium bromide on resistance
of animals to hypoxia and asphyxia.
Farmacol. Toksikol. 1964, 27, 17 (en russe)

- 23- DUCHENE-MARULLAZ (P.), COSNIER (D.), PERRIERE (J.P.)
& HACHE (J.) -
Tentatives d'évaluation du pouvoir antianoxique du dipyridamole et du piridoxylate.
C.R. Soc. Biol. 1968, 162, 438-441.
- 24- FOLFOU (B.), HEYMANS (C.), NEIL (E.) -
Integrated aspects of cardiovascular regulation.
in Handbook of Physiology, 1962, Ed : W F Hamilton, Section
"Circulation", 3, 1814-1815.
- 25- GENERALOV (V.I.) -
The action of cystamine and of some of its derivatives on
animals in acute hypoxia and overloads.
Farmacol. Toksikol. 1968, 31, n° 1, 103-107 (en Russe)
- 26- GOLDSTEIN (A. Jr.), WELLS (B.A.) & KEATS (A.S.) -
Increased tolerance to cerebral anoxia by pentobarbital.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1966, 161, 138-143.
- 27- HARRISON (D.C.), ROBINSON (M.C.) & KLEIGER (R.E.) -
Role of hypoxia in digitalis toxicity.
Circulation 1966, 34, sup. 3, 124.
- 28- HERMANN (H.) & CIER (J.F.) -
Précis de physiologie. Ed. : Masson Paris, 1964, 1, 471-79.
- 29- HERSHGOLD (E.J.) & RILEY (M.B.) -
Diet induced variations in tolerance of altitude hypoxia
in the mouse.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1959, 100, 831-834.
- 30- JILEK (L.) & TROJAN (S.) -
Development of the resistance to general stagnant anoxia
(ischemia) in dogs.
Physiol. Bohemoslov. 1966, 15, 62-67.
- 31- KONTOS (H.A.), GOLDIN (D.), RICHARDSON (D.W.) PATTERSON (J.L.
Jr.) & RICHMOND (Va.) -
Effects of dipyridamole on vasodilator responses to
ischemia, hypoxia, ATP and AMP.
Amer. J. Physiol. 1968, 214, n° 1, 107-114.
- 32- KORABLEV (M.V.) & LUKIENKO (P.I.) -
Effectiveness of dithiocarbamine acid derivatives and of
compounds structurally related to them.
Farmakol. Toksikol. 1967, 2, 186-189 (en Russe).



- 33- KORNER (P.I.), CHALMERS (J.P.) & WHITE (S.W.) -
Some mechanisms of reflex control of the circulation by
the sympatho-adrenal system.
Circulation, 1967, 21, 157-172.
- 34- LAMARCHE (M.), & TAPIN (M.) -
Action d'un mélange de sels de l'acide aspartique sur le
coeur isolé de cobaye.
C.R. Soc. Biol. 1961, 155, 377-379.
- 35- LAMARCHE (M.), & PLUCHE (B.) -
Action de l'acide triiodothyroacétique sur la résistance
à l'anoxie aiguë;
C.R. Soc. Biol. 1966, 160, 367-68.
- 36- LAMARCHE (M.), FOURNEAU (J.P.), Mme MARIGNAC & Mme DAVY.
Influence de glyoxylates sur la consommation d'oxygène
tissulaire.
J. Physiol. Paris, 1968, 60, 368.
- 37- LAVOISIER (A.L.) -
Expériences sur la respiration des animaux et sur les
changements qui arrivent à l'air en passant par leur
poumon.
Oeuvres de Lavoisier. Vol. 2, 174-183.
- 38- LUKIENKO (P.I.) -
Influence exerted by some neuroplegic, gangliolytic and
adrenolytic agents on the resistance of animals to acute
hypoxia.
Farmakol. Toksikol. 1968, 31, 100-03 (en Russe)
- 39- LUKIENKO (P.I.) -
Effect of some cholinergic, adrenergic and sympatholytic
drugs on the resistance of animals to hypoxia.
Farmakol. Toksikol. 1968, 31, 743-44 (en Russe)
- 40- MAZZELA (G.) & RUSSO (D.) -
Maximum resistance to acute hypoxia in mice treated with
various hormones.
Minerva Med. 1965, 56, 3916-18.
- 41- MILLER (J.A.) & MILLER (J.F.S.) -
Studies on prevention of brain damage in asphyxia.
Developmental Medicine and child neurology, 1965, 7,
607-619.

- 42- MILLER (D.A.) & MILLER (J.A.Jr.) -
Interactions among ethanol, hypothermia and asphyxia in
guinea pigs.
Cryobiology, 1967, 3, 400-06.
- 43- MITSUO KAMIMURA, SHIGEO TAKAHASKI and IZUMI HEMMI. -
Influence of vitamine E on low oxygen tension tolerance
of mice.
Sapporo Igaku Zasshi, 1962, 21, 71-77 (en Japonais).
- 44- NAIMAN (J.G.) & WILLIAMS (H.L.) -
Effects of diphenylhydantoïne on the duration of respira-
tory activity during anoxia.
J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1964, 145, 34-41.
- 45- NAKAJIMA (H.) & THUILLIER (J.) -
Actions comparées du diméthylamino-éthanol et de la centro-
phénoxine sur l'anoxie histotoxique provoquée par le cyanure
de potassium.
C.R. Soc. Biol. 1966, 160, 1220-24.
- 46- NAVARRO RUIZ (A.), YEPES (J.L.) & REY VINAS (J.L.) -
Drugs with protective action against hypoxia.
Anales Real. Acad. Farm. 1966, 31, 401-43.
- 47- NICKEL (J.), BREYER (U.), CLAVER (B.) & QUADBECK (G.) -
Zur Wirkung von Aminoethanol Derivaten auf das Zentral-
nervensystem.
Arzneimittelforsch. 1963, 13, 881-83.
- 48- PASSOUANT (P.), CADILHAC (J.) & DAPRES. -
Action du chlorhydrate de l'ester diméthylaminoéthylque de
l'acide p-chlorophénoxiacétique (ANP 235) sur l'activité
électrique cérébrale chez le chat.
C.R. Soc. Biol. 1965, 159, 181-184.
- 49- PASTUSHENKOV (L.V.) -
Pharmacological characteristics of gutimine.
Farmakol. Toksikol. 1966, 29, 725-27 (En Russe)
- 50- PASTUSHENKOV (L.V.) & VONOGRAOV (V.M.) -
An experimental preparation for the treatment of acute
hypoxia.
Patol. Fisiol. Eksp. Terpiya. 1966, 10, 81-82 (en Russe)

- 51- PAUSESCU (E.), SCHWARTZ (B.), CHIRVASIE (R.) & DINCA (A.) -
Oxydative metabolisme of the brain in the experimental
cerebral edema.
Experimental Neurology, 1967, 19, 455-462.
- 52- POUPA (O.), TUREK (Z.), PELOUCH (V.), PROCHAZKA (J.)
& KROFTA (K.) -
Increased resistance of the myocardium to anoxia in vitro
after repeated application of Isoprenaline.
Physiol. Bohemoslov. 1965, 14, 536-540
- 53- POUPA (O.), PROCHAZKA (J.), PELOUCH (V.) -
Effect of catecholamines on resistance of the myocardium
to anoxia and on the heart glycogen concentration.
Physiol. Bohemoslov. 1968, 17, 36-42.
- 54- QUASTEL (J.H.) and WHEATLY (A.H.M.) -
Narcosis and oxydations of the brain.
Proc. R. Soc. Biol. 1932, 112, 60-79.
- 55- REYNIER (M.), BROUSOLE (B.), DROUT (J) & ORSETTI (A.) -
Quinhydrone et résistance des rats à l'anoxie en vase clos.
Agressologie 1961, 2, 675-78.
- 56- REYNIER (M.) -
Action du 4 hydroxybutyrate de sodium et de la cystéamine
sur l'activité électrocardiographique chez la souris cura-
risée.
Agressologie, 1963, 4, 245-249.
- 57- RIOTTE (M.), CIER (A.), MAIGROT (J.C.) & GLEIZES (J.) -
Influences de quelques agents pharmacologiques doués
d'une action centrale sur la résistance à l'asphyxie
de la souris irradiée.
C.R. Soc. Biol. 1968, 162, 938-940.
- 58- ROSENSTEIN (R.) & MOORE (C.M.) -
Reversible physiologic disability as a criterion for al-
titude tolerance of the rat.
J. of Applied Physiology. 1968, 24, 733-735.
- 59- ROSNER (I.) & LEGROS (J.) -
Hydroxychloroquine et résistance corticale à l'anoxie
asphyxique.
Thérapie 1967, 22, 355-60.

- 60- SOULAIRAC (A.) & SOULAIRAC (M.L.) -
Modifications par la corticostimuline des effets de
l'anoxie expérimentale sur l'activité électrique corticale
du Rat.
J. Physiol. Paris, 1953, 45, 521-525.
- 61- SOULAIRAC (A.) & SOULAIRAC (M.L.) -
Actions de la strychnine et de la caféine sur la résis-
tance du cortex cérébral du rat à l'anoxie expérimentale.
J. Physiol. Paris, 1954, 46, 524-527.
- 62- SOULAIRAC (A.), VAN STEENKISTE (J.N.) & SOULAIRAC (M.L.) -
Rôle du cortex surrénal dans le métabolisme et l'électro-
génèse du système nerveux central.
Annales d'endocrinologie, 1963, 24, 623-29.
- 63- STUPFEL (M.) & ROUSSEL (A.) -
Influence du sexe sur la résistance du Rat et de la
Souris au confinement et à l'hypoxie.
J. Physiol. Paris 1968, 60, 379.
- 64- TRAVNICKOVA (E.), JILEK (S.) & TROJAN (S.) -
EEG changes caused by altitude hypoxia after repeated
blood losses in young rats.
Physiol. Bohemoslov. 1967, 16, 153-159.
- 65- TRAVNICKOVA (E.), MOUREK (J.) & TROJAN (S.) -
The effects of repeated blood losses on resistance to
nitrogen and stagnation anoxia during postnatal development
of the rat.
Physiol. Bohemoslov. 1962, II, 231-235.
- 66- TRAVNICKOVA (E.) -
The influence of repeated blood loss on the developing
organism.
in "Ontogenesis of the brain". Charles University Prague.
1968, 177-191.
- 67- TREZBSKI (A.) & LEWARTOWSKI (B.) -
Augmentation de la résistance à l'anoxie du coeur perfusé
sous l'action de sels de l'acide aspartique.
Acad. Sci. Pol. 1959, 7, 283-86.

- 68- TROJAN (S.) & JILEK (L.) -
Adaptation of rats to repeated oligemia of the central nervous system produced by positive radial acceleration of 5 g.
Physiol. Bohemoslov. 1968, 17, 153-159.
- 69- VAN HARREVELD (A.) & TACHIBANA (S.) -
Recovery of cerebral cortex from asphyxiation.
Amer. J. Physiol. 1962, 202, 59-65.
- 70- VAN LIERE (E.J.) & STICKNEY (J.C.) -
Hypoxia : The university of Chicago Press. Chicago and London.
- 71- VINOGRADOV (V.M.), PASTUSKENKOV (L.V.) & FROLOV (S.F.) -
Utilization of electron acceptors properties of hydroquinone in preventing and treatment of oxygen deficiency
Farmakol. Toksikol. 1968, 31, 218-21 (en Russe).
- 72- WERTH (G.) & BOITEUX (A.) -
Zur biologischen Wirkung von Malachitgrün.
Arzneimittel Forsch. 1967, 17, 155-58.
- 73- WILHJELM (B.J.) & ARNFRED (O.) -
Protective action of some anaesthetics against anoxia.
Acta anaesth. Scand. 1966, sup. 15, 318-321.
- 74- WILHJELM (B.J.) -
Protective action of carbon dioxide against anoxia with and without anaesthesia.
Acta Pharmacol. Toksikol. 1966, 24, 355-62.
- 75- WRIGHT (R.L.) & AMES (A.) -
Measurement of maximal permissible cerebral ischemia and a study of its pharmacological prolongation.
J. Neurosurg. 1964, 21, 567.
- 76- WRIGHT (R.L.) -
Experimental cerebral ischemia.
Angiology. 1965, 16, 397-404.
- 77- YOSHINORI SUSUKI & KIYOSH TANAKA -
Effects of anticonvulsants on anoxic convulsions in mice.
Yonago Acta Med. 1964, 8, 20-23 (en Japonais)

